

Drigard & Castro
Abogados

Apt. 3082

Cra. / 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Corri. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827970
(57.1) 3802700

AS: 92.818

E-Mail: bricas@brigardycastro.com.co

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 94187426 00000001 Folios: 2
Fecha DND: 2004-10-21 16:40:19
Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 500 PETICION
Referencia: 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF.: Expediente No. 03 107.426 solicitud de Patente FASE NACIONAL
Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/US02/14586
a nombre de: **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**
Titulada: **FORMULACIÓN PEDIÁTRICA DE GATIFLOXACINA**

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de la Sociedad **BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY**, según lo acredita el documento de poder protocolizado en la Secretaría General bajo el No.19358, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 04-73,802 por valor de \$177.000.

De la Señora Jefe atentamente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
T.P. No.1003 del C.S.J.
Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Octubre 21, 2004
CHP/MEV/hsr

NIT : 804174085-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 73,502
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2004

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 03187426 00000001 Folios: 2
Fecha (MM): 2004-09-21 15:40:10
Problema : 011 PTC-PATENT 379 FASE ASCI 536 PETICION
Zonas de la Zona de los Derechos de Nuevas Creaciones

==== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PSE	Gr. PAGO
BRUNO & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00119-6	21991316	15/09/2004	8,220,000.00
BRUNO & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00119-6	21740985	15/09/2004	38,000.00

==== CONCEPTO =====

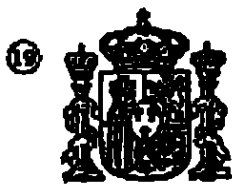
CANT. PERIODO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 90000-01-02 SOLICITUDES	111 PTC COM-IT EXAMEN DE PATENTABILIDAD	177,000.00
	TOTAL :	177,000.00

SON: CIENTO SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

D1
70
69.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ Número de publicación: 2 195 573

⑫ Int. Cl.7: A61K 31/47
A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 9/24

W099/58129
Nov. 18-1999

⑬

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑭ Número de solicitud europea: 99923491.7
- ⑮ Fecha de presentación: 29.04.1999
- ⑯ Número de publicación de la solicitud: 1 077 703
- ⑰ Fecha de publicación de la solicitud: 28.02.2001

⑱ Título: Preparado farmacéutico sólido con estructura multifase para administración oral de gástricas o sus sales o hidratos farmacéuticamente utilizables y procedimiento para su preparación.

⑲ Prioridad: 09.05.1998 DE 198 20 801

⑳ Titular/es: Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

㉑ Fecha de la publicación de la mención BOPI: 01.12.2003

㉒ Inventor/es: Bartholomäus, Johannes y
Betzing, Jürgen

㉓ Fecha de la publicación del folleto de patente: 01.12.2003

㉔ Agente: Gil Vega, Víctor

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 195 573 T3

70
71

DESCRIPCION

Preparado farmacéutico sólido con estructura multifase para administración oral de gástrico-clas o sus sales o hidratos farmacéuticamente utilizables y procedimiento para su preparación.

La invención se refiere a preparadas farmacéuticas para administración oral con tiempo de desintegración y liberación del principio activo gástrico-clas (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperidinil)-4-oxo-3-quinalín-carboxílico) reproducibles, o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables, así como a un procedimiento para su producción.

Algunas formulaciones en forma de preparados farmacéuticos individuales sólidos, como por ejemplo tabletas, se producen mediante prensado. Las tabletas son el preparado farmacéutico sólido más frecuente e importante de la asistencia médica. Como ejemplos se mencionan las tabletas sublinguales, bucales, efervescentes, para los ojos, tabletas de liberación rápida o tabletas revestidas. Las tabletas se preparan por prensado a partir de sustancias farmacéuticas cristalinas finas, en polvo o granuladas, normalmente añadiendo sustancias auxiliares.

Las propiedades físicas y químicas de los principios activos son determinantes para la producción de las tabletas. Entre ellas se pueden mencionar la densidad, la proporción de agua, la forma cristalina, la estructura superficial, la granulometría, la solubilidad, las propiedades de flujo, la higroscopía y la calidad del principio activo correspondiente. La proporción de agua, la granulometría, la forma cristalina y la solubilidad de los principios activos correspondientes tienen una mayor influencia en el procedimiento de producción de tabletas de alta calidad farmacéutica (D. Chulla, M. Detenli; Powder technology and pharmaceutical process, 1984).

La producción de tabletas tiene lugar mediante prensado de polvos o granulados. Por el concepto "granulación" se entiende la transformación de pequeñas partículas de polvo en aglomerados o granos de aglomerado de mayor tamaño. Las tabletas producidas a partir de granulados poseen en muchos casos mayor resistencia mecánica que los comprimidos de polvo. Esto se debe a la superficie irregular y rugosa de los granulos, que poseen superficies de contacto más grandes que aumentan las fuerzas de adhesión. En la granulación en húmedo, los granulos se producen a partir de las partículas primarias con ayuda de un líquido. El líquido, que se puede elegir entre agua, alcoholes o compuestos de hidrocarburo polares o apolares, en muchos casos también contienen aglutinantes, por ejemplo polivinil-pirrolidona, almidón pregelatinizado o hidroxipropilcelulosa.

Si las tabletas consisten en granulados, en este tipo de formulación se distingue entre una fase interior y como mínimo una fase exterior. En la fase interior se encuentran en general el principio activo y otras sustancias auxiliares. Esta parte se granula en un procedimiento en húmedo o en seco y se designa como fase interior del posterior material de prensado. En el procedimiento de granulación en húmedo, a la mezcla de sustan-

cias se le añade una cantidad definida de líquido y se granula. Los componentes de la denominada fase exterior son sustancias auxiliares del grupo consistente en aglutinantes, acondicionadores de desintegración, lubricantes y/o sustancias de relleno. Las dos fases se mezclan y a continuación se presan para obtener un preparado farmacéutico sólido.

El tiempo de desintegración de las tabletas y la liberación de principio activo relacionada con el mismo son un indicio importante para la biodisponibilidad en el cuerpo humano.

La desintegración de tabletas es un método de ensayo para poder sacar una conclusión sobre un preparado farmacéutico definido. Para determinar la desintegración, las tabletas se introducen en un aparato. La parte principal de este aparato consiste en general en un bastidor rígido con un fondo perforado que contiene por ejemplo 6 tubos de ensayo de cristal de dimensiones fijas. Cada tubo de ensayo puede estar provisto de un disco de material plástico transparente que presenta determinados orificios y entalladuras en forma de V. Los tubos de ensayo se mantienen en posición vertical mediante una placa superior y otra inferior, que puede ser de plástico. En la parte inferior se encuentra una red de alambre de acero inoxidable con una abertura de malla de 2 mm. Un motor mueve el aparato uniformemente hacia arriba y hacia abajo entre 28 y 32 veces por minuto. El aparato se suspende en un recipiente que contiene un líquido adecuado. El nivel de líquido en el recipiente ha de ser tal que el punto más alto de la red de alambre todavía se encuentre bajo la superficie del líquido y el punto más bajo todavía esté separado del fondo, y que las aberturas de los tubos de ensayo permanezcan siempre por encima de la superficie del líquido. El líquido se ha de mantener a una temperatura de 35°C a 38°C. Las exigencias se satisfacen si se produce la desintegración después de un intervalo de tiempo definido (Europäische Arzneibuch, Ph. eur. - Pharmacopoea Europaea). Como medio líquido se puede utilizar por ejemplo agua o jugos gástricos sintéticos a una temperatura predefinida (Europäische Arzneibuch, Ph. eur. - Pharmacopoea Europaea).

Los análisis de liberación de principio activo sirven para determinar la velocidad de disolución de principios activos de medicamentos orales sólidos como tabletas o cápsulas, dado que en el tracto gastrointestinal sólo puede absorber el medicamento disuelto. Estos análisis se realizan bajo condiciones *in vitro*, por ejemplo en agua, jugos gástricos sintéticos con un valor pH por ejemplo de 1,2 o jugo intestinal sintético con un valor pH por ejemplo de 6,8 a una temperatura de 37°C en un intervalo de tiempo definido (Europäische Arzneibuch, Ph. eur. - Pharmacopoea Europaea). Se utilizan aparatos con agitadores de paletas o aparatos con cestas giratorias. Los dos aparatos consisten en un recipiente, un agitador y un baño con temperatura controlada por termostato. El recipiente está cubierto con una tapa en forma de brida para evitar la evaporación del líquido de ensayo. Una abertura de toma de muestras permite determinar la concentración del medicamento en función del tiempo.

En el documento EP-B. 0 230 296 ya se han descrito formulaciones de preparados farmacéuticos sólidos con el principio activo gatifloxacina o sales o hidratos farmacéuticamente utilizables. Se ha comprobado que es difícil asegurar la reproducibilidad de los tiempos de desintegración y las liberaciones de principio activo de las formulaciones de tabletas (véase también la Tabla 1, Ejemplos 1 a 6), dado que los tiempos de desintegración de estas formulaciones sólidas varían en un rango entre 3 minutos y 600 minutos.

El objetivo que servía de base a la presente invención consistía en proporcionar preparados farmacéuticos sólidos que poseyeran tiempos de desintegración y liberaciones de principio activo reproducibles y que contuvieran como principio activo gatifloxacina, o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables, y sustancias auxiliares, así como un procedimiento para su producción.

Se ha comprobado que los requisitos impuestos a los preparados farmacéuticos con tiempos de desintegración y liberación de principio activo reproducibles, que contienen como principio activo gatifloxacina (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolín-carboxílico) o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables, se satisfacen mediante el preparado farmacéutico sólido según la invención que se produce mediante granulación y contiene una fase interior y como mínimo una fase exterior.

Por consiguiente, un objeto de la invención consiste en un preparado farmacéutico sólido con estructura de varias fases para administración oral, que consiste en una fase interior con el principio activo gatifloxacina (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolín-carboxílico), o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables, y sustancias auxiliares del grupo formado por sustancias de relleno, aglutinantes, aceleradores de desintegración o mezclas de ellos, y como mínimo una fase exterior que consiste a su vez en forzadamente como mínimo un acelerador de desintegración y otras sustancias auxiliares del grupo formado por como mínimo un lubricante, en caso dado sustancias de relleno y/o en caso dado aglutinantes.

Como preparado farmacéutico sólido se mencionan, por ejemplo, píldoras, cápsulas, tabletas o grageas. Como preparado farmacéutico sólido preferente se utilizan tabletas.

Las granulados obtenidos a partir del principio activo gatifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables y sustancias auxiliares forman la fase interior. Las sustancias auxiliares farmacéuticas utilizables para la fase interior proceden del grupo consistente en sustancias de relleno, aglutinantes, aceleradores de desintegración o mezclas de ellos.

No se conoce ninguna formulación sólida para el principio activo gatifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables que se desintegre por completo en un intervalo de tiempo de 6 a 30 minutos con una liberación de principio activo simultánea superior al 80 % dentro de este espacio de tiempo.

La proporción de gatifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables varía entre un 20 % en peso y un 80 % en peso con respecto al peso total del preparado farmacéutico sólido oral. Preferentemente, dicha proporción es del 50 % en peso al 80 % en peso, con respecto al peso total del preparado farmacéutico sólido oral.

Por la expresión "sustancias de relleno" se entienden, entre otras, lactosa, almidón, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, dextrosa, manitol o mezclas de ellos.

Como aglutinantes se pueden utilizar hidroxi-propil-metil-celulosas, polivinil-pirrolidinas, hidroxi-propil-celulosas, engrudo de almidón o mezclas de ellos.

En el marco de la presente invención, entre el grupo de los aceleradores de desintegración se encuentran hidroxi-propil-celulosas poco sustituidas, croscopolones, croscarmelanas, almidones, pectinas, alginatos, agentes tensioactivos o mezclas de ellos. Son especialmente preferentes las celulosas del grupo de celulosas microcristalinas, hidroxi-propil-celulosas, hidroxi-propil-celulosas poco sustituidas o mezclas de ellas.

Como componentes para la fase exterior se utilizan forzadamente como mínimo un acelerador de desintegración y otras sustancias auxiliares farmacéuticas del grupo consistente en como mínimo un lubricante, en caso dado aglutinantes y/o en caso dado sustancias de relleno.

Entre el grupo de los lubricantes que se utilizan en la fase exterior se mencionan, por ejemplo, estearato magnésico, ácido estéarico, estearato cálcico, alcoholes grasos o mezclas de ellos. En la fase exterior se utilizan forzadamente, además de como mínimo un acelerador de desintegración, preferentemente como mínimo un lubricante, en caso dado aglutinantes y/o en caso dado sustancias de relleno.

Otro objeto de la invención consiste en un procedimiento para producir preparados farmacéuticos de varias fases para administración oral, que contienen gatifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables como principio activo y sustancias auxiliares del grupo consistente en aglutinantes, lubricantes, sustancias de relleno y/o aceleradores de desintegración. La fase interior consiste en gatifloxacina, sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables y sustancias auxiliares del grupo consistente en aglutinantes, sustancias de relleno y/o aceleradores de desintegración o mezclas de ellos, que se transforman en el granulado en un plazo entre 0,5 minutos y 20 minutos en un aparato mezclador del grupo de las máquinas mezcladoras o amasadoras, con una velocidad de rotación de 20 a 500 r.p.m. (revoluciones por minuto) y en presencia de una proporción de líquido de granulación entre un 20 % en peso y un 80 % en peso con respecto a la cantidad total de componentes utilizados en la fase interior. A continuación, el granulado se seca, se tamiza y se mezcla con sustancias auxiliares para como mínimo una fase exterior consistente en forzadamente como mínimo un acelerador de desintegración y otras sustancias auxiliares del grupo consistente en como mínimo un lubricante, en caso dado aglutinantes y/o en caso dado sustancias de relleno, que no han sido granuladas en

72
73

la fase interior, y la mezcla se transforma en un preparado farmacéutico sólido. Como preparado farmacéutico sólido son preferentes las tabletas.

Es preferente un procedimiento en el que para la fase interior del preparado farmacéutico sólido se emplea, en un plazo entre 0,5 minutos y 10 minutos, una proporción de líquido de granulación entre un 20 % en peso y un 70 % en peso con respecto a la cantidad total utilizada de los componentes de la fase interior, y una velocidad de rotación de la mezcladora de 20 a 450 r.p.m.

Es especialmente preferente un procedimiento en el que para la fase interior del preparado farmacéutico sólido se emplea, en un plazo entre 1 minutos y 7 minutos, una proporción de líquido de granulación entre un 20 % en peso y un 60 % en peso con respecto a la cantidad total utilizada de los componentes de la fase interior, y una velocidad de rotación de la mezcladora de 20 a 400 r.p.m.

Las tabletas producidas con granulación de acuerdo con el procedimiento según la invención se caracterizan porque consisten como mínimo en un 3 % en peso y como máximo en un 20 % en peso de una o más fases exteriores, que contienen como mínimo un lubricante, como mínimo un acelerador de desintegración, en caso dado aglutinantes y/o en caso dado sustancias de relleno. Preferentemente, dicha proporción es superior al 3 % en peso.

Los aparatos mezcladores utilizados para el procedimiento forman parte del grupo de máquinas mezcladoras y amasadoras. Como ejemplos se mencionan las mezcladoras y amasadoras de tipo reja de arado o más pequeñas de Lédige, Nitro-Fiedler o Baker-Parkins.

Los tiempos de desintegración de los Ejemplos de Rotonda 1 a 8 varían en un intervalo entre 3 minutos y 11 horas, tal como se puede ver en la Tabla 1. En cambio, el preparado farmacéutico según la invención, de acuerdo con los Ejemplos 7 a 14 y la Tabla 2, presenta un intervalo de desintegración de 0,5 minutos a 25 minutos, con lo que se puede asegurar la reproducibilidad y la seguridad terapéutica.

TABLA 1

Ejemplo	Dureza [N]	Tiempo de desintegración de las piezas presionadas [min.]
1	140-150	~ 600,0
2	140-150	3,0
3	140-150	150,0
4	140-150	6,0
5	140-150	150,0
6	140-150	146,0

Las curvas de liberación de los Ejemplos 1 a 4 se extienden con perfiles de liberación del principio activo muy diferentes. En las curvas de liberación de los Ejemplos 1 y 3, durante la primera hora sólo está disponible aproximadamente un 50 % del principio activo. En cambio, los Ejemplos 2 y 4 presentan una liberación completa del principio activo a pesar de que las piezas presionadas presentaban la misma formulación y las mis-

mos componentes. La reproducibilidad de la liberación del principio activo no está asegurada en el caso de las composiciones conocidas, de modo que se pueda producir un grado de liberación bajo en el cuerpo o lo largo de un espacio de tiempo desfavorablemente largo.

TABLA 2

Ejemplo	Dureza [N]	Tiempo de desintegración de las piezas presionadas [min.]
7	140-150	0,5
8	140-160	0,5
9	140-150	7,5
10	140-150	16,5
11	140-160	0,5
12	140-160	18,5
13	140-150	20,5
14	140-150	25,0

Los preparados farmacéuticos según la invención de los Ejemplos 7 a 14 se desintegran por completo en un intervalo de 0,5 minutos a 25 minutos. Al considerar el perfil de liberación, durante los primeros 30 minutos se observó una liberación de principio activo de como mínimo un 80 % y una liberación completa del principio activo después de 60 minutos.

Con el preparado farmacéutico sólido según la invención se asegura la calidad farmacéutica-toxicológica para los tiempos de desintegración y las liberaciones de principio activo, que hasta ahora no eran reproducibles, así como la seguridad terapéutica relacionada con ella.

Ejemplos

La granulación se llevó a cabo en una mezcladora rápida Lédige FMS y las tabletas se produjeron con una prensa excéntrica Fette. Las cargas fueron de 400 g en cada caso. La expresión "min." significa minutos. La expresión "r.p.m." significa revoluciones por minuto.

Ejemplo 1

110,47 g de celulosa microcristalina y 81 g de L-HITC (hidroxipropil-celulosa) se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y ambas sustancias se mezclaron a continuación con 586,13 g de gálicofacina (contenido de agua 7,87 % en peso) en la mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 700 ml de una solución acuosa de hidroxipropil-celulosa durante 5 min. con una velocidad de rotación de la palata mezcladora de 395 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 16,20 g de colorante magnético y la mezcla se presó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 2

110,47 g de celulosa microcristalina y 81 g de L-HITC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y ambas sustancias se mezclaron a continuación con 586,13 g de gálicofacina (contenido de agua 7,87 % en peso) en la mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 500 ml

73
74

de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa durante 1 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 16,20 g de estearato magnésico y la mezcla se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 3

110,47 g de celulosa microcristalina y 81 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y ambas sustancias se mezclaron a continuación con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en la mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa durante 5 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 16,20 g de estearato magnésico y la mezcla se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 4

110,47 g de celulosa microcristalina y 81 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y ambas sustancias se mezclaron a continuación con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en la mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa durante 1 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 16,20 g de estearato magnésico y la mezcla se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 5

110,47 g de celulosa microcristalina y 81 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y ambas sustancias se mezclaron a continuación con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en la mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa durante 5 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 16,20 g de estearato magnésico y la mezcla se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 6

110,47 g de celulosa microcristalina y 81 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y ambas sustancias se mezclaron a continuación con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en la mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa durante 1 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través

de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 16,20 g de estearato magnésico y la mezcla se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Para los siguientes ejemplos 7 a 14, las tabletas presentan una compresión según la invención.

Ejemplo 7

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa (16,20 g) durante 1 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 8

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa (16,20 g) durante 1 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. y el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 9

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa (16,20 g) durante 5 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 10

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gálibroxina (contenido de agua 7,30% en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidróxi-propil-celulosa (16,20 g) durante 5 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 215 r.p.m. y el granulado húmedo

74
28

se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 11

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gatifloxacina (contenido de agua 7,30 % en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (16,20 g) durante 1 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 385 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 12

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gatifloxacina (contenido de agua 7,30 % en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 400 ml de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (16,20 g) durante 1 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 385 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

tolina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 13

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gatifloxacina (contenido de agua 7,30 % en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 300 ml de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (16,20 g) durante 5 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 385 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

Ejemplo 14

102,668 g de celulosa microcristalina y 40,50 g de L-HPC se tamizaron a través de un tamiz de 0,8 mm y se mezclaron con 582,53 g de gatifloxacina (contenido de agua 7,30 % en peso) en una mezcladora rápida durante 5 min. La mezcla se granuló con 400 ml de una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa (16,20 g) durante 5 min. con una velocidad de rotación de la paleta mezcladora de 385 r.p.m. A continuación, el granulado húmedo se tamizó a través de un tamiz de 3 mm y se secó a 50°C durante aproximadamente 17 horas. Después de tamizar de nuevo el granulado seco se añadieron 11,408 g de celulosa microcristalina, 40,50 g de L-HPC y 16,20 g de estearato magnésico. El granulado se prensó en tabletas con una dureza de 140 a 150 N.

75
76

REIVINDICACIONES

1. Preparado farmacéutico sólido con estructura de varias fases para administración oral, que contiene galifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables y sustancias auxiliares del grupo formado por sustancias de relleno, aglutinantes, lubricantes, aceleradores de desintegración o mezclas de ellos, caracterizado porque la fase interior contiene el principio activo galifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables, junto con sustancias auxiliares del grupo formado por aglutinantes, sustancias de relleno, aglutinantes, aceleradores de desintegración o mezclas de ellos, y como mínimo una fase exterior que consista en firmemente como mínimo un acelerador de desintegración y otras sustancias auxiliares del grupo formado por como mínimo un lubricante, en caso dado sustancias de relleno y/o en caso dado aglutinantes.

2. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción de galifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables varía entre un 20% en peso y un 80% en peso con respecto al peso total del preparado farmacéutico sólido oral.

3. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción de galifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables varía preferentemente entre un 50% en peso y un 80% en peso con respecto al peso total del preparado farmacéutico sólido oral.

4. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción de una o más fases exteriores es de como mínimo un 2% en peso con respecto al peso total del preparado farmacéutico sólido oral.

5. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado porque contiene sustancias de relleno del grupo formado por lactosa, almidón, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, manitol, dextrina o mezclas de ellos.

6. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado porque contiene aglutinantes del grupo formado por hidroxi-propil-metil-celulosas, polivinil-pirrolidinas, hidroxi-propil-celulosas, engrudo de almidón o mezclas de ellos.

7. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado porque contiene sustancias aceleradoras de desintegración del grupo for-

mado por hidroxi-propil-celulosas poco sustituidas, croscarmellose, croscarmellose, almidones, pectinas, alginatos, algunos tensioactivos o mezclas de ellos.

8. Preparado farmacéutico según la reivindicación 1, caracterizado porque contiene lubricantes del grupo formado por estearato magnésico, ácido esteárico, estearato cálcico, alcoholes grasos o mezclas de ellos.

9. Procedimiento para la producción de un preparado farmacéutico sólido con estructura de varias fases para administración oral, que contiene galifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables y sustancias auxiliares del grupo formado por aglutinantes, lubricantes, sustancias de relleno, aceleradores de desintegración o mezclas de ellos, caracterizado porque la fase interior que contiene galifloxacina o sales o hidratos de ésta farmacéuticamente utilizables con sustancias auxiliares del grupo formado por sustancias de relleno, aglutinantes, aceleradores de desintegración o mezclas de ellos y una proporción de líquido de granulación entre un 20% en peso y un 80% en peso, con respecto a la cantidad total utilizada de componentes de la fase interior, se transforma en el granulado en un plazo de 0,5 a 20 minutos, se seca y se tamiza, y la fase exterior obtenida se mezcla firmemente con como mínimo un acelerador de desintegración y otras sustancias auxiliares del grupo formado por como mínimo un lubricante, en caso dado aglutinantes y/o en caso dado sustancias de relleno, para como mínimo una fase exterior, y se transforma en un preparado farmacéutico sólido.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la fase interior del preparado farmacéutico sólido se produce preferentemente en un plazo de 0,5 minutos a 10 minutos con una proporción de líquido de granulación entre un 20% en peso y un 70% en peso con respecto a la cantidad total utilizada de los componentes de la fase interior.

11. Procedimiento según las reivindicaciones 9 a 10, caracterizado porque la fase interior del preparado farmacéutico sólido se produce en un plazo de 1 minuto a 7 minutos con una proporción de líquido de granulación entre un 20% en peso y un 80% en peso con respecto a la cantidad total utilizada de los componentes de la fase interior.

NOTA INFORMATIVA Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del R.D. 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patentes Europeas, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1982, no producirán ningún efecto en España en la medida en que excluyen protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 855 183 A2

DR
77
76

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
29.07.1998 Patentblatt 1998/31.

(51) Int. Cl.⁸: A61K 31/496, A61K 9/16,
A61K 9/20

(21) Anmeldenummer: 96100768.9

(22) Anmeldetag: 17.01.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priorität: 24.01.1997 DE 19708443

(71) Anmelder:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Ahrens, Gerhard, Dr.
65838 Liederbach (DE)
• Merdrup, Edgar, Dr.
80437 Frankfurt (DE)
• Moss, Jochen, Dr.
64380 Erxleben (DE)
• Radau, Manfred, Dr.
65778 Kelchheim (DE)

(54) Herstellung geschmacksmodifizierter Zubereitungen antibakteriell wirksamer
Chinolinderivate

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren
zur Herstellung geschmacksmodifizierter oraler pharma-
zeutischer Zubereitungen antibakteriell wirksamer Chi-
nolinderivate sowie durch dieses Verfahren
herstellbare Zubereitungen.

0 855 183 A2

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung geschmacksmaskierter oraler pharmazeutischer Zubereitungen antibakteriell wirksamer Chinolonderivate.

Es ist bekannt, daß antibakteriell wirksame Hemstoffe der bakteriellen Gyrase aus der Substanzgruppe der Chinolone sich durch einen stark bitteren Eigengeschmack auszeichnen. Dieser Eigengeschmack muß zur Erzielung ausreichender Patientenaakzeptanz bei Verabreichung oraler Zubereitungen der Substanzen kaschiert sein. In der Regel geschieht dies durch Filmbeschichtung der Tabletten. Zur Therapie mit antibakteriell wirksamen Chinolonderivaten sind Einzeldosen von 100 mg bis 1000 mg des Arzneistoffs erforderlich. Die Einnahme entsprechend großvolumiger fester Arzneiformen durch Schlucken bereitet älteren sowie auch schluckbehinderten Patienten und Kindern große Schwierigkeiten, so daß Bedarf an einer geschmacklich akzeptablen oralen Arzneiform besteht, die nicht als Ganzes in fester Form geschluckt werden muß, sondern die entweder in Flüssigkeit suspendiert oder durch Zerkauen eingenommen werden kann.

Die technologisch einfachste Art und Weise der Überdeckung eines unangenehmen Geschmacks ist die Zugabe geeigneter Aromen zu einer Lösung des Arzneistoffs dar. Im Falle der antibakteriell wirksamen Chinolonderivate ist diese Maßnahme allerdings unzureichend, so daß weitere Schritte zur Kaschierung oder Neutralisation des bitteren Geschmacks erforderlich sind.

Die bisher bekannten Methoden zielen darauf ab, die Auflösung der überwiegend gut löslichen antibakteriell wirksamen Chinolonderivate in dem verwendeten Lösungsmittel und im Speichel zu verhindern oder wenigstens zu verringern.

In EP-A-0661 820 geschieht dies durch Mikroverkapselung des Anhydrides der Basiform dieser Substanzen. Als Hüllmaterialien werden wasserunlösliche neutrale Methyl- und/oder Ethyl-Ester-Verbindungen oder quartäre Ammoniumverbindungen der Polymethacrylsäure oder Mischungen daraus oder Ethylcellulose verwendet.

In Biol. Pharm. Bull. (1998), 16 (2), 172-7 wird eine Mikroverkapselung feiner Granulate aus Sporopogon und niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose unter Verwendung von Ethylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose als Hüllmaterialien beschrieben.

Ein ähnliches Verfahren zur Mikroverkapselung von Partikeln aus Pyridoncarbonsäure - antibakteriellen Mitteln (speziell Enoxacin) und in Wasser quellbaren Mitteln mit Mischungen aus Ethylcellulose und wasserlöslichen Polymeren wird in EP-A- 408 254 beschrieben.

Bei diesen Verfahren zur Mikroverkapselung werden die Hüllmaterialien durch Aufsprühen ihrer Lösungen aufgebracht. Nachteilig ist hierbei, daß aufwendig konstruierte Apparaturen erforderlich sind und daß der nutzbare Partikelgröße r zu umhüllenden Granulata eine praktische Untergrenze gesetzt ist - zum einen bedingt durch den mit zunehmender Partikelgröße überproportional ansteigenden Lackbedarf und zum anderen durch die mit abnehmender Partikelgröße zunehmende Kohäsivität, die die Möglichkeiten zum Umhüllen mittels Aufsprühen auf Gaud zunehmend der Agglomerationsneigungen technisch einschränkt.

So nennt die EP-A- 0351 820 als bevorzugten Bereich für die erhaltenen Mikrokapseln 100 - 500 µm. Partikel von 500 µm, als Suspension appliziert, können aber durchaus ein unangenehm sandiges Gefühl im Mund des Patienten erzeugen. Zudem ist der Zeitbedarf für die Umhüllung feiner Partikel durch Aufsprühen hoch.

JP 63 150220 beschreibt ein Verfahren, das auch ein Produkt ähnlich einer Mikroverkapselung ergeben dürfte. Pulverförmiger Arzneistoff (z.B. Enoxacin) wird mit pulverförmigem Hüllmaterial gemischt, z.B. mit wachsaartigen Substanzen, wie Paraffin, Stearinsäure, Bienenwachs etc. oder mit polymeren, zur Filmbildung fähigen Substanzen, wie Methacrylsäure Copolymer, Ethylcellulose, Polystyrol etc.. Die Mischung wird mit organischen Lösungsmitteln versetzt, um die Hüllmaterialien aufzulösen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird wieder ein Pulver erhalten. Nachteilig an diesem Verfahren ist die Verwendung von brennbaren, gesundheitsschädlichen, oder ökologisch bedenklichen Lösungsmitteln, die aufwendig zurückzugewinnen bzw. zu entsorgen sind. Es verbleibt zudem eine Restmenge im Produkt.

Allen bisher beschriebenen Verfahren zur Umhüllung von Wirkstoffpartikeln oder Granulaten antibakteriell wirksamer Chinolonderivate ist die Verwendung flüssiger Träger als Medium zur Auflösung oder Dispergierung der Hüllmaterialien gemeinsam.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung oral applizierbarer geschmacksmaskierter Arzneizubereitungen mit schneller Wirkstofffreisetzung antibakteriell wirksamer Chinolonderivate zur Verfügung zu stellen, das die geschilderten Nachteile der literaturbekannten Verfahren nicht aufweist und das zudem eine Verwendung flüssiger Träger als Medium zur Auflösung oder Dispergierung der Hüllmaterialien vermeidet.

Unter schneller Wirkstofffreisetzung wird eine mindestens 80 %ige Freisetzung einer Einzeldosis nach 30 Minuten in 800 ml 0,1 N HCl verstanden.

Überraschend wurde nun gefunden, daß eine Geschmacksmaskierung auch ohne Verwendung flüssiger Träger möglich ist, wenn man antimikrobiell wirksame Chinolonderivate mit höheren Fettsäuren und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen mischt, die Mischung erhitzt und nach dem Erkalten zu einem Pulver oder Granulat zerkleinert. Das Produkt weist selbst nach einer Pulverisierung noch eine ausreichende Geschmacksmaskierung auf. Die Erhitzung der Mischungen kann nach herkömmlichen Verfahren vorgenommen werden. Aus verfahrenstechnischer Sicht bevor-

zugl ist die Verwendung eines Holzmischers hoher Drehzahl (wie z.B. Henschel Flutfrischer FM4 oder FM10), in dem die Mischungen durch Friktionwärme aufgehört werden und der im gleichen Aggregat die Möglichkeit des Zerkleinerns nach dem Erkalten bietet. Unter hoher Drehzahl wird eine Drehzahl von mindestens 3000 Upm verstanden. Die Mischungen werden auf 30°C bis 140°C, bevorzugt 40°C bis 120°C, besonders bevorzugt auf 50°C bis 85°C erhitzt.

Die Erfindung betrifft weiterhin Zubereitungen, die nach diesem Verfahren herstellbar sind.

Unter höheren Fettsäuren werden Fettsäuren mit mindestens 10 C-Atomen verstanden.

Geeignete höhere Fettsäuren sind solche mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen, wobei Fettsäuren mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen für das beschriebene Verfahren besonders geeignet sind. Auch Gemische von Fettsäuren sind vorteilhaft einsetzbar. So ist z.B. handelsübliche Stearinsäure, die ein Gemisch aus etwa gleichen Mengen Stearinsäure und Palmitinsäure darstellt, gut einsetzbar. Ein geeigneter weiterer Zuschlagstoff ist z.B. hochdisperses Octyldioleat.

Die antibakteriell wirksamen Chinolinderivate besitzen als essentielles Strukturmerkmal die 1-Ethyl-4-oxo-pyridin-3-carbonsäure (siehe Antecoff, Krebs, Hölle, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 13. Auflage, 1994, Seite 788). Bevorzugt sind Levofloxacin, Ofloxacin, Clotifloxacin, Norfloxacin, Sparfloxacin oder Enoxacin. Besonders bevorzugt sind Levofloxacin und Ofloxacin.

Das Gewichtsverhältnis von Chinolinderivat(en) zu Fettsäure(en) beträgt vorzugsweise von 1:0,3 bis 1:4, besonders bevorzugt: 1:1 bis 1:2.

Die erfindungsgemäß hitzebehandelten und anschließend zerleinerten Zubereitungen aus antimikrobiell wirksamen Chinolinderivat und höherer Fettsäure können zu Arzneimiteln weiterverarbeitet werden, wie z.B. zu Sachets, Kautabletten oder Trinktabletten.

1. Trinktabletten

Eine Trinktablette ist eine Arzneiform, die dazu bestimmt ist, in einem Glas Wasser innerhalb von höchstens 3 Minuten unter Rühren zu zerfallen und eine Suspension zu bilden, die ein Sieb von 0,715 mm Maschenweite passieren kann.

Trinktabletten bieten sich als Arzneiform für hoch zu dosierende Arzneistoffe an, die als konventionelle Tabletten auf Grund ihres großen Volumens schwer schluckbar wären. Die besondere Applikationsweise der Trinktablette in Suspension- oder Lösungsform erfordert eine hinreichende Geschmacksmaskierung schlecht schmeckender Arzneistoffe. Trinktabletten können mit Hilfsstoffen, die auch für konventionelle Tabletten Verwendung finden, formuliert werden.

Typischerweise kommen noch Aromen, Süßstoffe und evtl. Farbstoffe hinzu. Brauchbare Herstelltechnologien sind Feuchtingranulation, Trockningranulation und Direkttablettierung.

2. Sachets

Sachets sind Beutel, die meistens eine Einzeldosis eines Arzneimittels als Pulver oder Granulat enthalten. Zur Applikation wird der Inhalt eines Beutels in einem Glas Wasser suspendiert oder aufgelöst. Geeignete Zuschlagstoffe sind neben Zuckern und Zuckeraustauschstoffen viskositätsverhindernde Hilfsstoffe, Fließregulierungsmittel, Aromastoffe, Farbstoffe und evtl. Puffersubstanzen.

3. Kautabletten

Kautabletten sind Tabletten, die vor dem Schlucken zerblissen werden. Gründe für den Einsatz dieser Arzneiform sind im Falle der hochdosierten antibakteriell wirksamen Chinolinderivate ebenfalls Probleme, die bestimmte Patientengruppen mit der Schluckbarkeit konventioneller Tabletten, Filmtabletten, Kapseln oder Dragees haben. Kautabletten enthalten neben anderen üblichen Tablettenthusstoffen meistens überwiegend Zucker oder Zuckeraustauschstoffe und auch Aromen.

Die Wirkstofffreisetzung wird in einer USP paddle Apparatur gemessen, wie sie in USP23, Seite 1792, Abschnitt 711, Figur 2 beschrieben ist.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

zeigt die Herstellung einer geschmacksmaskierten Grundmischung von Levofloxacin - Hemihydrat.

79.
80

Levofloxacin - Hemihydrat	258,23 mg
Stearinsäure	211,00 mg

Levofloxacin - Hemihydrat und Stearinsäure werden in einem Hatzmischer bei einer Drehzahl von 1000 UpM über 3 Minuten gemischt. Man erhöht anschließend die Drehzahl auf 5500 UpM und mischt weiter bis die Temperatur des Mischgutes 75°C erreicht und das Gut eine granularartige Struktur angenommen hat. Man kühlt durch Mantelkühlung auf Raumtemperatur ab und zerkleinert das Gut anschließend durch weiteres Mischen über 4 x 0,5 Minuten bei 5500 UpM unter weiterer Kühlung. Es wird ein geschmacksneutrales Pulver erhalten.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergeben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	34,2 %	81,2 %
nach 15 Minuten	47,1 %	97,9 %
nach 30 Minuten	55,7 %	97,4 %

Beispiel 2

zeigt die Weiterverarbeitung der geschmackschlierten Grundmischung aus Beispiel 1 zu einer Trindablette

Levofloxacin - Hemihydrat/Stearinsäuremischung	467,23 mg
Maissärke	243,77 mg
Mikrokristalline Cellulose	200,00 mg
Crospovidone mikronisiert	50,00 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,00 mg

Levofloxacin - Hemihydrat/Stearinsäuremischung, Maissärke, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidone mikronisiert und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt, mit Wasser granuliert, getrocknet, über ein Sieb der Maschenweite 1,2 mm gepreßt und mit einer Exzentertablettiermaschine tablettiert.

In der Suspension der Trindablette in 100 ml Leitungswasser von Raumtemperatur ist der bittere Eigengeschmack des Wirkstoffs weitgehend kaschiert.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergeben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	32,2 %	95,4 %
nach 15 Minuten	47,4 %	100 %
nach 30 Minuten	58,9 %	100 %

40
31

Beispiel 3

zeigt die Herstellung einer Levofloxacin - Hemihydrat Trinktablette mit Palmitinsäure als geschmacksbeschmierender höherer Fettsäure, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurde:

Levofloxacin - Hemihydrat	512,46 mg
Palmitinsäure	422,00 mg
Mikrokristalline Cellulose	457,54 mg
Croscopovidone	150,00 mg
Himbeer - Aroma	30,00 mg
Aspartam	60,00 mg

Levofloxacin - Hemihydrat und Palmitinsäure werden, wie in Beispiel 1 beschrieben, zu einer geschmacksbeschmierenden Grundmischung verarbeitet.

Mikrokristalline Cellulose, Croscopovidone, Himbeearoma und Aspartam werden zugemischt und die Gesamt Mischung kompaktiert und über ein 1,0 mm Sieb trocken granuliert. Das Trockengranulat wird zu Trinktablets verarbeitet.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergaben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	600 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	43,5 %	100 %
nach 15 Minuten	56,0 %	100 %
nach 30 Minuten	73,9 %	100 %

Beispiel 4

zeigt die Herstellung einer Norfloxacin Trinktablette nach dem erfindungsgemäßen Verfahren mit Stearinsäure als geschmacksbeschmierender höherer Fettsäure. Norfloxacin ist ein Beispiel für einen Arzneistoff mit geringerer Löslichkeit als Levofloxacin.

Norfloxacin	500,00 mg
Stearinsäure	500,00 mg
Weizenstärke	711,48 mg
Mikrokristalline Cellulose	638,32 mg
Croscopovidone	146,22 mg
Hechtap. Ethylcellulose	14,00 mg
Pflaumen-Aroma	30,00 mg
Aspartam	40,00 mg
Acetylsalicylat K	20,00 mg

Norfloxacin und Stearinsäure werden, analog Beispiel 1, zu einer geschmacksbeschmierenden Grundmischung verar-

beteiligt. Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidone, Hochdisperses Siliciumdioxid, Pfirsich-Aroma, Aspartam und Acesulfam K werden der Grundmischung zugemischt. Die Gesamtmischung wird mit einer Exzentertablettiermaschine tablettiert.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergeben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	7,6 %	94,9 %
nach 15 Minuten	16,5 %	99,5%
nach 30 Minuten	24 %	100 %

Beispiel 6

zeigt die Herstellung einer Ofloxacin Trinktablette nach dem erfindungsgemäßen Verfahren mit Stearinsäure als geschmacksmaskierender höherer Fettsäure.

Ofloxacin	600,00 mg
Stearinsäure	600,00 mg
Maisstärke	711,46 mg
Mikrokristalline Cellulose	638,32 mg
Crospovidone	146,22 mg
Hochdisp. Siliciumdioxid	14,00 mg
Pfirsich-Aroma	30,00 mg
Aspartam	40,00 mg
Acesulfam K	20,00 mg

Ofloxacin und Stearinsäure werden analog Beispiel 1 zu einer geschmacksmaskierten Grundmischung verarbeitet. Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidone, Hochdisperses Siliciumdioxid, Pfirsich-Aroma, Aspartam und Acesulfam K werden der Grundmischung zugeemischt, die Gesamtmischung kompaktiert, über ein 1,0 mm Sieb granuliert und mit einer Exzentertablettiermaschine tablettiert.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergeben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	6,8 %	87,3 %
nach 15 Minuten	14,4 %	100 %
nach 30 Minuten	20,6 %	100 %

Beispiele 6, 7, 8 und 9

zeigen die Herstellung von Levofloxacin - Hemihydrat Trinktablets unter Verwendung verschiedener wachsartiger

87. 8/3

Substanzen als geschmacksäschterenden Agenzien.

Beispiel	9	10	11	12
Levofloxacin - Hemihydrat	512,45 mg	512,45 mg	512,45 mg	512,45 mg
Stearinsäure	422,00 mg	---	---	---
Stearylalkohol	---	422,00 mg	---	---
Hydriertes Rizinusöl	---	---	422,00 mg	---
Glyceridmonostearat	---	---	---	422,00 mg
Polyvidone 25000	10,00 mg	10,00 mg	10,00 mg	10,00 mg
Maizestärke	487,55 mg	487,55 mg	487,55 mg	487,55 mg
Mikrokristalline Cellulose	400,00 mg	400,00 mg	400,00 mg	400,00 mg
Crospovidone mikronisiert	100,00 mg	100,00 mg	100,00 mg	100,00 mg

Levofloxacin - Hemihydrat und Stearinsäure bzw. Stearylalkohol bzw. Hydriertes Rizinusöl bzw. Glyceridmonostearat werden in einer Reibschale verrieben und in einem Trockenschrank über 1 Stunde auf 80 °C erhitzt. Man läßt abkühlen, pulverisiert die Mischung und mischt mit Polyvidone 25000, Maizestärke, Mikrokristalline Cellulose und Crospovidone mikronisiert. Man granuliert die Mischung mit Wasser, trocknet, passiert durch ein Sieb der Maschenweite 1 mm und verpreßt das Granulat zu Tabletten.

Die Wirkstofffreisetzungbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergeben folgende Ergebnisse:

Beispiel	9	10	11	12
Freisetzungsmedium Wasser				
nach 5 Minuten	33,5 %	64,3 %	51,9 %	61,6 %
nach 15 Minuten	48,4 %	81,7 %	78,1 %	74,4 %
nach 30 Minuten	63,4 %	90,6 %	88,3 %	81,5 %
Freisetzungsmedium 0,1 N Salzsäure				
nach 5 Minuten	95,3 %	91,6 %	91,2 %	95,1 %
nach 15 Minuten	100 %	99,4 %	94,0 %	93,8 %
nach 30 Minuten	100 %	100 %	100 %	98,6 %

Nach Suspendierung der Trinktabletten aus Beispiel 9 bis 12 in je 100 ml Leitungswasser und Geschmacksbeurteilung ergab sich nur für die Trinktabletten aus Beispiel 9 eine hinreichende Geschmacksäschterung.

Vergleichsbeispiel 1

zeigt die Herstellung einer Levofloxacin - Hemihydrat Trinktablette mit Palmälsäure als höherer Fettsäure, die nicht nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurde.

Levofloxacin - Hemihydrat	512,45 mg
Palmälsäure	422,00 mg

(fortgesetzt)

Microkristalline Cellulose	807,54 mg
Croscopovidone	150,00 mg
Himbeer - Aroma	30,00 mg
Aspartam	60,00 mg

Levofloxacin - Hemihydrat, Palmätsäure, Microkristalline Cellulose, Croscopovidone, Himbeer-Aroma und Aspartame werden gemischt, komprimiert und über ein 1,0 mm Sieb trocken granuliert. Das Trockengranulat wird zu Trinktabletten verarbeitet.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergaben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	89,9 %	98 %
nach 15 Minuten	100 %	100 %
nach 30 Minuten	100 %	100 %

Der bittere Eigengeschmack des Arzneistoffs ist nach Suspension der Trinktablette in 100 ml Wasser weit stärker feststellbar als bei der Trinktablette aus Beispiel 1.

Vergleichsbeispiel 2

zeigt die Herstellung einer Norfloxacin Trinktablette, die nicht nach dem erfindungsgemäßen Verfahren und auch ohne Verwendung einer höheren Fettsäure hergestellt wurde.

Norfloxacin	500,00 mg
Maizestärke	711,48 mg
Microkristalline Cellulose	638,32 mg
Croscopovidone	146,22 mg
Hochdisp. Siliciumdioxid	14,00 mg
Pfeilich-Aroma	30,00 mg
Aspartam	40,00 mg
Acasulfam K	20,00 mg

Norfloxacin, Maizestärke, Microkristalline Cellulose, Croscopovidone, Hochdisperses Siliciumdioxid, Pfeilich-Aroma, Aspartam und Acasulfam K werden gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP paddle - Apparatur ergaben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	900 ml Wasser	900 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	40,1 %	98,2 %

(fortgesetzt)

	Freisetzungsmedium	
	800 ml Wasser	800 ml 0,1 N Salzsäure
nach 15 Minuten	62,2 %	100 %
nach 30 Minuten	73,2 %	100 %

Nach Suspensionsierung der **Tabletten** aus **Beispiel 4** und **Vergleichsbeispiel 2** in je 100 ml Leitungswasser ergeben sich folgende Ergebnisse der Geschmacksprüfung: Die Zubereitung aus **Beispiel 4** mit nach dem erfindungsgemäßen Verfahren geschmacksgeachtetem Wirkstoff wies keinen bitteren Geschmack mehr auf, während die nicht erfindungsgemäße Zubereitung nach **Vergleichsbeispiel 2** den bitteren Eigengeschmack des Wirkstoffes deutlich erkennen ließ.

Vergleichsbeispiel 3

zeigt die Herstellung einer **Ofloxacin** **Tablette**, die nicht nach dem erfindungsgemäßen Verfahren und auch ohne Verwendung einer höheren Festform hergestellt wurde.

Ofloxacin	500,00 mg
Malesterie	711,46 mg
Mikrokristalline Cellulose	638,32 mg
Crospovidone	148,22 mg
Hochdisp. Siliciumdioxid	14,00 mg
Pfirsich-Aroma	30,00 mg
Aspartam	40,00 mg
Acesulfam K	20,00 mg

Ofloxacin, **Malesterie**, **Crospovidone**, **Hochdispertes Siliciumdioxid**, **Pfirsich-Aroma**, **Aspartam** und **Acesulfam K** werden gemischt und zu **Tabletten** verpreßt.

Die Wirkstofffreisetzungsbestimmungen in einer USP **paddle** - Apparatur ergeben folgende Ergebnisse:

	Freisetzungsmedium	
	800 ml Wasser	800 ml 0,1 N Salzsäure
nach 5 Minuten	89,9 %	95,4 %
nach 15 Minuten	100 %	97,4 %
nach 30 Minuten	100 %	100 %

Nach Suspensionsierung der **Tabletten** aus **Beispiel 5** und **Vergleichsbeispiel 3** in je 100 ml Leitungswasser ergeben sich folgende Ergebnisse der Geschmacksprüfung: Die Zubereitung aus **Beispiel 5** mit nach dem erfindungsgemäßen Verfahren geschmacksgeachtetem Wirkstoff wies keinen bitteren Geschmack mehr auf, während die nicht erfindungsgemäße Zubereitung nach **Vergleichsbeispiel 3** den unangenehm bitteren Eigengeschmack des Wirkstoffes deutlich erkennen ließ.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung oral applizierbarer geschmacksgeachteter Arzneizubereitungen mit schneller Wirkstoff-

freisetzung antibakteriell wirksamer Chinolonderivate, dadurch gekennzeichnet, daß man das Chinolonderivat mit mindestens einer höheren Fettsäure vermischt und entweder gleichzeitig oder nacheinander durch Erhitzen auf eine Temperatur von 30°C bis 140°C bringt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur 40°C bis 120°C beträgt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperatur 65°C bis 85°C beträgt.
4. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein Heizmächer hoher Drehzahl zum Erhitzen verwendet wird.
5. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Temperaturerhöhung ausschließlich durch die im Mächer entstehende Reibungswärme erzielt wird.
6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von Chinolonderivat(en) zu Fettsäure(n) 1 : 0,8 bis 1 : 4 beträgt.
7. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Fettsäuren mit mindestens 10 Kohlenstoffatomen einsetzt.
8. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man Fettsäuren mit 10 bis 18 Kohlenstoffatomen einsetzt.
9. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als antibakteriell wirksame Chinolonderivate Chinolonderivate wie Levofloxacin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Sparfloxacin oder Enoxacin eingesetzt werden.
10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als antibakteriell wirksame Chinolonderivate Levofloxacin oder Ofloxacin eingesetzt werden.
11. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die Mischung aus antibakteriell wirksamem Chinolonderivat, höheren Fettsäuren und gegebenenfalls weiteren Zuschlagstoffen zu Arzneiformen, die einer Geschmackskorrekturen des Wirkstoffes bedürfen, wie Trinkschmelzen, Kautabletten, Sachets usw. weiterverarbeitet.
12. Zubereitungen, herstellbar nach dem Verfahren entsprechend den Ansprüchen 1 bis 11.
13. Zubereitungen gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.



US005776495A

D3

87/86

United States Patent [19]

[11] Patent Number: 5,776,495

Duclos et al.

[45] Date of Patent: Jul. 7, 1998

EP 0761202 (12.07.1998)

WO 9704749

[34] PROCESS FOR THE PRODUCTION OF DRY PHARMACEUTICAL FORMS AND THE THUS OBTAINED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

[75] Inventors: Roselyne Duclos, Bessacourt; Didier Terracol, Verrieres le Buisson, both of France

[73] Assignee: Laboratoires Eli Lilly, France

[21] Appl. No.: 670,497

[22] Filed: Jun. 27, 1996

[51] Int. Cl.⁶ A61K 9/66

[52] U.S. Cl. 424/455; 514/952; 514/963

[58] Field of Search 424/455, 460, 424/461; 514/952, 963

[36] References Cited
PUBLICATIONS

Chou, W.L. and Riegelman, S.: Pharmaceutical applications of Solid Dispersion Systems. J. of Pharmaceutical Sciences, vol. 60, pp. 1281-1302, 1971.

Kassam, M.A.A. et al.: High Energy States of Tolnaftate. Egypt. J. Pharm. Sci. vol. 33, pp. 267-281, 1992.

Primary Examiner—C. Warren Ivy

Assistant Examiner—Charanjit S. Awlakh

Attorney, Agent, or Firm—Bierman, Munro and Lucas

[57] ABSTRACT

A process for the production of a solid dispersion of at least one therapeutic agent in a hydrophilic carrier having enhanced solubility in an aqueous media comprising dissolving at least one therapeutic agent in a volatile organic solvent containing a very hydrophilic polymer and evaporating the solvent to dryness to form a co-precipitate of therapeutic agent and hydrophilic polymer and the resulting products and their therapeutic method of use.

20 Claims, 2 Drawing Sheets

89
87

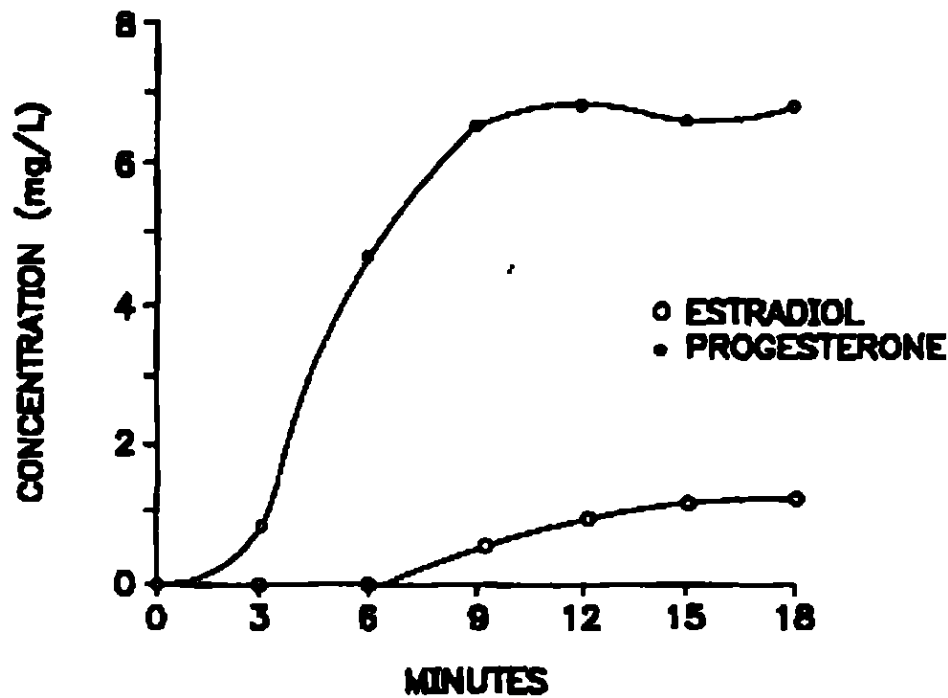


FIG. 1

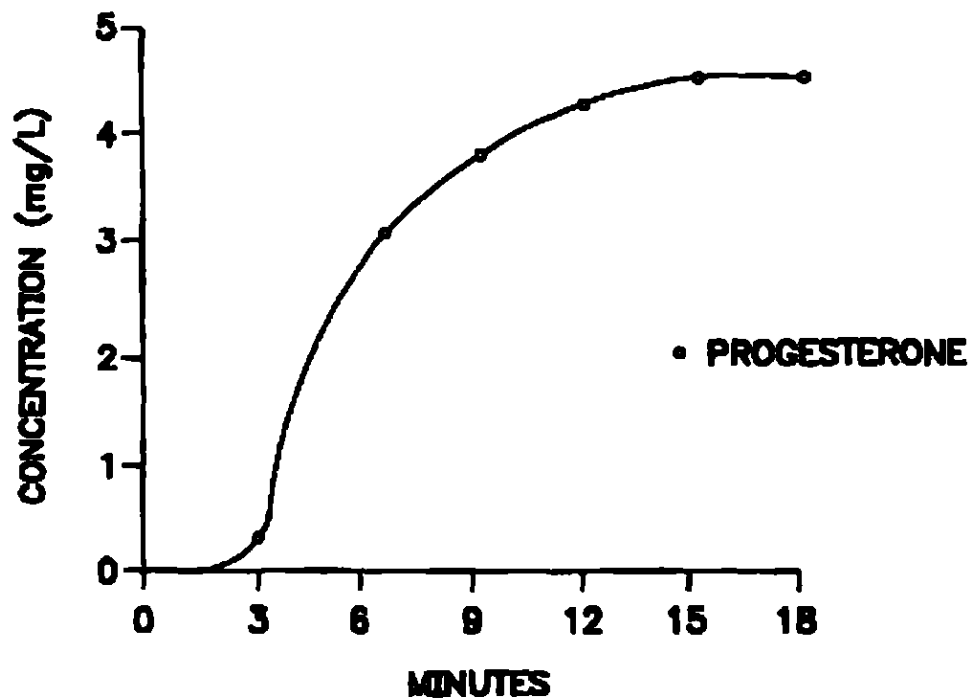


FIG. 2

46
88
88

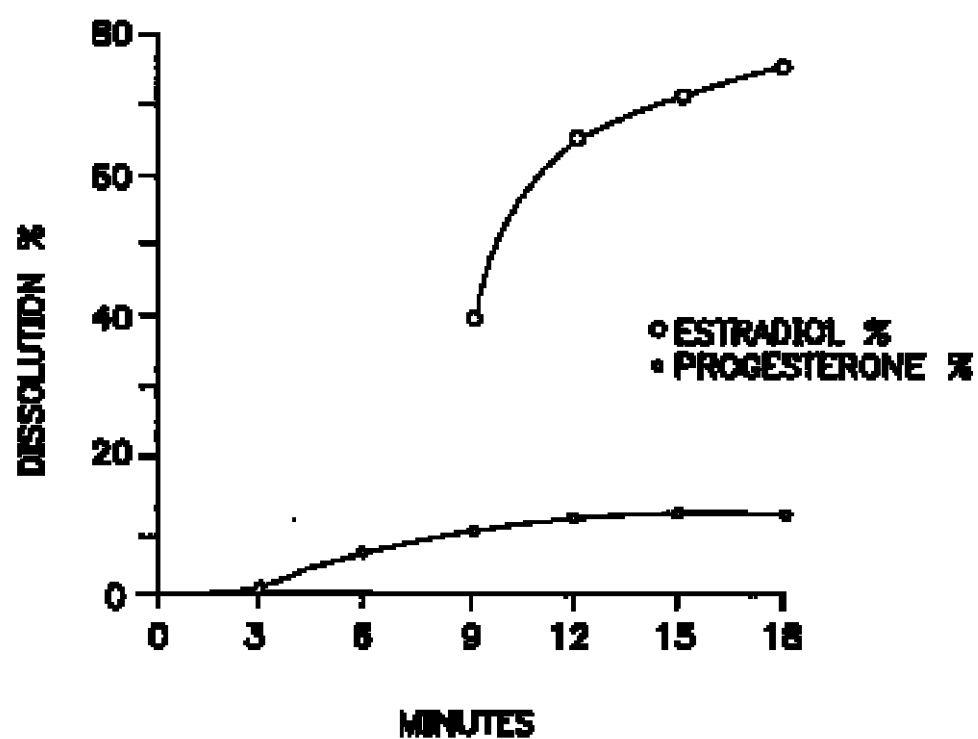


FIG. 3

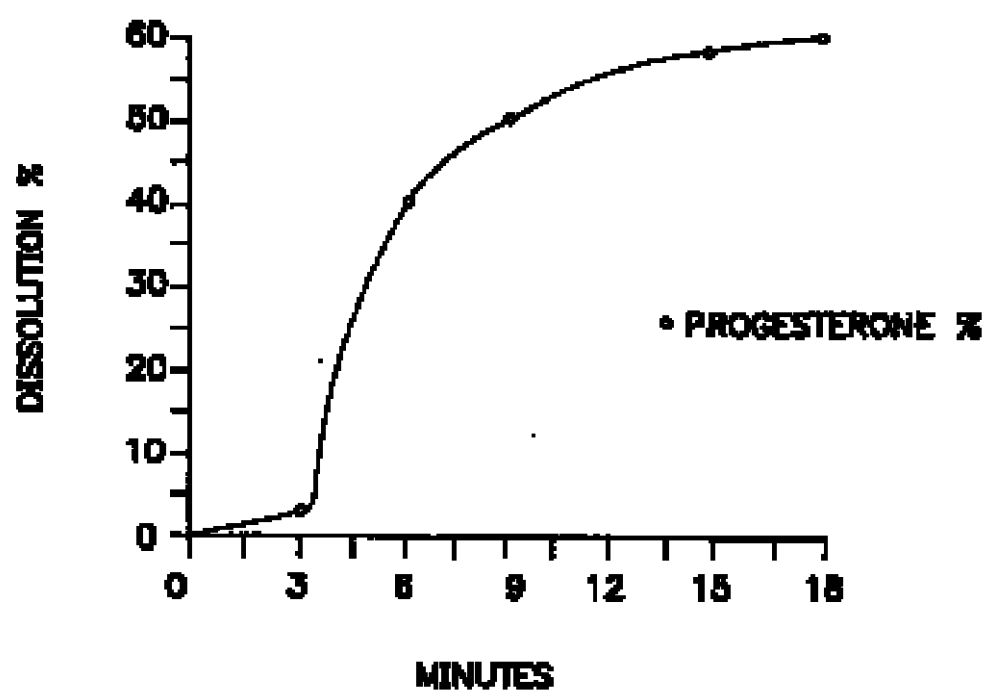


FIG. 4

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF DRY PHARMACEUTICAL FORMS AND THE THUS OBTAINED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

It has been known for several years that by the side of classic exploration of the pharmacological and toxicological properties of the drugs, one takes more and more on the quantitative aspect of the description of the active component. The kinetics become more and more the object of systematic studies because the intensity of the response and sometimes the nature thereof, are a function of the concentration obtained at the level of the site of action. The significance of these studies on pharmacokinetics and bioavailability have shown the interest of the modifications brought during the preparation of the galenic forms, mainly for the ones adapted for administration by the digestive tract.

Drugs with poor solubility in water or hardly soluble during the passage in the stomach are only partially resorbed. The prior literature has shown that the digestive resorption might be modified in a favorable way by the study of the particle size, by the adjunction of non-ionic surfactants as well as by the adjunction of a solubilizing agent.

The micronization which suitably increases the external specific surface of a powdery product yet constitutes an approach to the problem, is only convenient for some pharmaceutical forms, such as suspensions or soft gelatin capsules. It cannot be a general solution to this problem. The adjunction of surfactants can increase the solubility of active components and thereby, improve the kinetics of resorption, but cannot necessarily allow obtaining higher blood levels. Moreover, it is often necessary to add very important amounts (25 to 50%) of a surfactant to obtain a defined result. This improvement in the passage by the digestive tract seems to result from a decrease in the superficial tension involving an increase of the digestive mucous permeability.

The beneficial effect obtained by adding an emulsifying agent and especially a fatty acid ester of a glucid proceeds from a different principle. This ester increases the molecule lipophilicity and makes passage through the intestinal barrier more easy to cross. Nevertheless, this type of process gives some result only with very lipophilic molecules and requires high concentrations of such fatty acid esters of glucid.

It is also known that, for active substance absorption, the gastro-intestinal tract level of which is limited due to their low solubility in biological liquids, one of the possibilities offered to the galenist for the improvement of kinetics of dissolution is the production of solid dispersions. These solid dispersions (defined by Chdon et al in J. Pharm. Sci., Vol. 60, pp. 1381-1382, 1971) constitute systems which, depending on the process used for their production, may present different structures (see Ford, Pharm. Acta Helv., Vol. 61, 3, pp. 59-85, (1986) Bloch et al. Pharm. Acta Helv., Vol. 62, pp. 23-27, (-1987)), corresponding to different crystallographic states. The vitreous state, though it is a solid state, draws near to a liquid state for its structural disorder. It is a little orderly state, easy to break and which improves substantially the rate of dissolution for less soluble components. Nevertheless, despite the great number of publications relating to the production of solid dispersions, especially for Macrogols or Poloxamers, this technique has not known any important development because of its lack of generality. In some cases, the rate of dissolution is great. In other cases, the rate of dissolution is weaker and makes one's way toward an asymptotic value. For the same drug and for the same concentration, it has been established very significant varia-

tions in rates of solubility in terms of the nature of co-fusag agent and even in certain cases, the impossibility to obtain a complete solubilization of the active component, even after a protracted time of contact.

OBJECTS OF THE INVENTION

It is an object of the invention to provide a novel process for dry pharmaceutical products and the co-precipitate formed thereby which, when administered orally has a faster and greater resorption.

It is another object of the invention to provide improved pharmaceutical compositions and method of use.

These and other objects and advantages of the invention will become obvious from the following detailed description.

THE INVENTION

The novel process of the invention for the production of a solid dispersion of at least one therapeutic agent in a hydrophilic carrier having enhanced solubility in an aqueous media comprises dissolving at least one therapeutic agent in a volatile organic solvent containing a very hydrophilic polymer and evaporating the solvent in dryness so form a co-precipitate of therapeutic agent and hydrophilic polymer.

The fact is that the resorption in the digestive tract takes place over a short time and in a reduced space. It is therefore of importance that, in the formulation of the invention, the active component will be conveyed quickly and completely in a solubilized form as the absorption rate will be dependent therefrom. It appeared that the best absorption kinetics were obtained with dispersions in very hydrophilic polymers and especially in polyvinylpyrrolidone in a co-precipitated form. A dissolution rate of 85% within 10 minutes at least has been obtained. Applicants' studies have shown that the dissolution rate will be increased still more when the organic solvent also contained a surface-active agent which further improves the wettability of the active ingredient and optionally limits the phenomenon of growth of crystals which operates during the conservation of solid dispersions and leads to a decrease of the kinetics of dissolution as a function of time.

Since 1961, date when Seidguchi et al. Chem. Pharm. Bull., Vol. 9 (1961), pp. 846-872, have proposed for the first time the use of solid dispersion, about 300 publications describing the mode of production of these systems as well as their physico-chemical, galenic and pharmaceutical properties have issued in the literature. This pharmaceutical technique widely described in the literature, concerns more than a hundred of active ingredients dispersed in at least thirty or more various hydrophilic carriers and has been made the subject of many synthetic reviews Birch et al/Chdon et al/Duchene Pharm., Vol. 1, (11), pp. 1064-1079 (1985)/Ford/Poisieus et al Pharm. Prob. et Tech., Vol. 305, pp. 11-20 (1981).

The solid dispersions are systems in which one or several active ingredients are dispersed in the solid state (microparticulate, even molecular) in an inert solid vehicle (Chdon et al). These solid dispersions have to be made distinct from mere mixture of powders designated under the name of physical mixture. Two methods are currently used for the preparation of solid dispersions: the method of melting/solidification which leads to the formation of co-melts—and the method of dissolution/evaporation which leads to the formation of co-precipitates. A third method resulting from the combination of both preceding methods, is sometimes cited but appears to be seldom utilized.

trorantran
and/or hypocholesterolemia, and more precisely the
derivatives of clofibrate such as for example

clofibrate
clofibride
fenofibrate
gemfibrozil
bezafibrate

and finally mainly metronidazole, itraconazole,
cyclosporine, piperacilline and cefuroxime.

Principally, the content of active ingredients in the pharmaceutical composition of this invention is of the same order of magnitude as with the usual pharmaceutical composition.

A more significant attention has to be paid to the compounds which are little or not resorbed in the intestines such as progesterone and its derivatives. It is preferred that the substitution in 17 α is needed in order that the progestogenic agents are active orally (cyproterone acetate, demegestone, promegestone, norethynodiol diacetate, medroxyprogesterone acetate . . .) but this substitution has an effect to induce at the same time, notorious side-effects (androgenic or anti-androgenic action, estrogenic action . . .) which are not at all desired. It appears highly desirable to use active progesterone or a derivative of progesterone such as dihydrosterone, 17 α -hydroxyprogesterone for example, which does not bear any supplemental substituent in position 17 α .

The resorption of such molecules is made easier by incorporating them in the form of a solid dispersion of the invention in an outer shell in the presence or absence of surface-active agents. In such a medium, the progestogenic derivative easily and quickly dissolves in the presence of water.

In the case of progestogenic derivatives, one may realize co-precipitates containing from 10 to 60% by weight of active ingredient. The amount of surface active agent ranges from 0.5 to 20% related to the whole mass. The preferred content ranges from 15 to 35% for the progestogenic derivative and from 1 to 10% of surface-active related to the whole mass. Co-precipitates of progestogenic derivatives are obtained which dissolve practically in an integral manner in water or in an aqueous medium in 10 to 20 minutes under stirring, depending on the content of progestogenic derivative.

Studies performed by the applicants have shown that: A) The presence of surface active agents such as polysorbate 80, improves the rate of release of the progestogenic derivative whatever is the co-precipitate. This improvement is all the more significant because the content of active ingredient increases in the sample. It is then for example that the average levels of dissolution of the progestogenic derivative in the co-precipitates having 30 and 50% w/w active ingredient with polysorbate, respectively are 95 and 60% in 10 minutes as compared with 55 and 18% for the same samples prepared without polysorbate. B) The rate of dissolution of the progestogenic derivative is independent of the content of polysorbate 80 in the co-precipitates with 20 and 30% w/w of active ingredient because the kinetics are practically superimposable. On the other hand, this rate of dissolution depends on the percentage in weight of polysorbate 80 for the co-precipitates at 50% w/w.

The best kinetics are obtained with the sample containing 10% w/w of polysorbate 80. This result shows that a more significant amount of surface active agent is required to facilitate the wetting and the dissolution of a progestogenic derivative when its content is high in the co-precipitate.

However, it has been determined that during their storage, the solid dispersions are susceptible to evolve to more thermodynamically stable states by recrystallization or growth of dispersed particles. Knowing that time and temperature factors have a significant effect on this transformation, and it appears necessary to study the future of the co-precipitates of progesterone/PVP and progesterone/PVP/polysorbate 80 after 6 months of storage at different temperatures. The results of the studies have shown that the kinetics of dissolution of the progestogenic derivative obtained from co-precipitates stored 6 months at 4° C., 20° C., and 37° C. do not present significant differences with freshly prepared products whatever the temperature of preservation is and whatever the concentration of active ingredients of the kinetics of dissolution in the case of progesterone is.

When the organic solution brought to dryness is ground, the resulting pulverulent product can be diluted with carriers or pharmaceutical vehicles or be subjected to a coating by fluidized bed. The achieved pharmaceutical forms can be packed in the form of tablets, sugar-coated pills, pills, soft gelatin capsules or sachets according to the usual techniques of the industrial galenics. It is also possible to form by coating in a fluidized bed a granule which can be broken, screened and compressed or kept intact, and which can be divided in light sachets ready for administration.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIGS. 1 and 2 are graphs showing the dissolution in water of 200 grams of powder per liter.

FIGS. 3 and 4 are the percentage of dissolution of the composition in water.

In the following examples, there are described several preferred embodiments to illustrate the invention. However, it should be understood that the invention is not intended to be limited to the specific embodiments.

The performed tests have thus had as an aim to improve the kinetics of dissolution of an active ingredient such as progesterone to improve the bioavailability of this hormone after oral administration. In a first part, a number of solid dispersions have been prepared by the method of melting/solidification and or by the method of dissolution/evaporation using five hydrophilic excipients: saccharose distearate, polyoxyethylene glycol 4000, polyvinyl pyrrolidone, citric acid, and phospholipids. The thus-fabricated techniques have allowed to obtain, in a reproducible manner, products showing a clear improvement in the dissolution of progesterone.

Physical mixtures containing 20, 30 and 50% w/w of progesterone have been prepared with polyvinyl pyrrolidone (Kollidon 30 BASF) while replacing respectively 1, 5 or 10% w/w of PVP with the corresponding amount of polysorbate 80. The process of manufacture of these samples without a tensio-active agent but the physical mixture is dissolved in a sufficient amount of absolute ethanol contained in the solution, polysorbate 80. The conditions for evaporating the solvent are those previously listed and the co-precipitates also show the appearance of a white, crumbly and easily recoverable foam. The optimal diluent for the forthcoming of this study has been polyvinylpyrrolidone with which a co-precipitate containing 20% w/w of progesterone, shows a rate of dissolution of 80% in 10 minutes.

In a second part, it has been tried to further optimize the formulation of the co-precipitates of progesterone/PVP by modifying, on one side, the concentration of the active

ingredient in the samples, under the conditions of evaporation of the solvent, and studying on the other side, the influence of the surface-active agent incorporated in the formulation at various concentrations. It has been stated that polysorbate 80 or Cremophor EL, very significantly improved the rate of dissolution of progesterone. The best results have been obtained with the more concentrated co-precipitates.

In a third part, it has been evidenced that the kinetics of dissolution of progesterone after 6 months storage at 4° C., 20° C. and 37° C., do not significantly change in comparison with those recorded with the freshly prepared products when the samples contained polysorbate 80. However, as regard to the samples prepared without polysorbate 80, the increase of the temperature may be a factor unfavorable for the good conservation of the samples, even when the observed change results in the improvement of the kinetics of dissolution of progesterone. It may then be assumed that for temperatures near 37° C., some changes in the physical properties of the co-precipitates appear, as for example, a viscous transition which thus promotes the release of the active ingredient.

From the entire results, it appears that the co-precipitates with 30 to 50% w/w of polysorbate 80 in PVP show good galenic characteristics. In fact, the rates of dissolution of the hormone after storage are superposable to those obtained with a freshly prepared product on one side, and provide, on the other side, a rate of dissolution higher than 95% in less than 10 minutes. Another advantage of the process of this invention resides in the fact that the co-precipitates contain a high content of active ingredient and from that, it may be possible to achieve pharmaceutical formulations which are less voluminous and more particularly, soft gelatin capsules of small size.

1-PROGESTERONE

1. Preparation of solid dispersions according to the invention

A-Preparation of physical mixtures

Physical mixtures containing 20, 30 or 50% w/w of progesterone in polyvinylpyrrolidone (Kollidon 30 BASF) were prepared by stirring for 10 minutes with a Mixer TURBULA. For each sample, the total amount per industrial batch was 5 g.

B-Preparation of co-precipitates of progesterone

The physical mixtures containing various proportions of progesterone were dissolved in a sufficient amount of absolute ethanol and the solid dispersions were obtained by evaporating off the solvent under the following conditions:

- the speed of rotation of the flask was 100 R/min.
- the temperature of the water bath was increased to 90° C.
- the pressure in the inside of the flask was gradually increased to 200 millibars to prevent strong boiling of alcohol and then when the solution showed a viscous appearance, the pressure was again decreased to 50 millibars. The remaining alcohol was quickly removed and the co-precipitate which appeared in the form of a very stable white foam was easily recoverable by scratching the bottom of the flask with a spatula.

The thus-obtained samples were kept for 48 hours in an exsiccator before being ground and sieved to a grain size <100 μ m.

C-Preparation of co-precipitates of progesterone-polyvinylpyrrolidone-polysorbate 80

The co-precipitates were prepared by the above process and then provided the most complete guarantees relating to stability. The following examples which relate to the more particular case of progesterone are only given as a way of illustration without limiting it in any manner.

TABLE I

Preparation of co-precipitates 20% w/w with polysorbate 80

	Progesterone	Polyvinylpyrrolidone	Solution of polysorbate 80 in ethanol (g/g)	Absolute ethanol
with 1% of polysorbate 80	1 g	3.80 g	10 ml	80 ml
with 5% of polysorbate 80	1 g	3.75 g	30 ml	40 ml
with 10% of polysorbate 80	1 g	3.50 g	100 ml	0

TABLE 2

Preparation of co-precipitates 30% w/w with polysorbate 80

	Progesterone	Polyvinylpyrrolidone	Solution of polysorbate 80 in ethanol (g/g)	Absolute ethanol
with 1% of polysorbate 80	1.5 g	3.45 g	10 ml	100 ml
with 5% of polysorbate 80	1.5 g	3.25 g	30 ml	80 ml
with 10% of polysorbate 80	1.5 g	3.00 g	100 ml	10 ml

TABLE 3

Preparation of co-precipitates at 50% w/w with polysorbate 80

	Progesterone	Polyvinylpyrrolidone	Solution of polysorbate 80 in ethanol (g/g)	Absolute ethanol
with 1% of polysorbate 80	2.5 g	3.45 g	10 ml	130 ml
with 5% of polysorbate 80	2.5 g	3.25 g	30 ml	70 ml
with 10% of polysorbate 80	2.5 g	3.00 g	100 ml	20 ml

2-Study of the Kinetics of dissolution

A-Experimental method

The device for measuring utilized for the galenic control of the solid dispersions consisted of three members: an apparatus for dissolution Dissolutest PT 6 from Erweka-a peristaltic pump 502 SR from Watson Marlow and a spectrophotometer coupled with an automatic apparatus for dissolution, from SAFAS.

Each test of dissolution was carried out in one liter of degassed water at 37° C. and a pH close to neutral. A sample weighing about 3 mg of progesterone (i.e. 25 mg of co-mixing or co-precipitate) was introduced into each of six reactors at three TQ with a speed of stirring of the paddles of 100 rpm. The dosing through UV absorption at 250 nm was performed continuously, and in closed circuit using a multi-channel peristaltic pump connecting the beakers of the Dissolutest apparatus, to the dishes of the spectrophotometer. The latter was linked to a recorder and to a printing machine to permit the measurement at constant intervals of every 3 minutes of the variations of the optical density, themselves being proportional to the variations of concentration of the active ingredient in the medium of dissolution.

4394

B-Results

B.1-Kinetics of dissolution of the co-precipitate of Progesterone-PVP

The kinetics of dissolution of progesterone starting with the solid dispersions containing 20, 30 and 50% w/w of active ingredient are shown in Table 1. These results indicate that the rate of release of the hormone was dependent on the content of active ingredient in the co-precipitate. It was effectively noticed a rate of dissolving near 95% in 10 minutes for the co-precipitates at 20% w/w versus 55% and 18% for the co-precipitates at 30 and 50% w/w. This result showed that the best kinetics were obtained with the less concentrated solid dispersions, that is likely linked with a greater dispersion of the active ingredient within the co-precipitate when its content was low in the sample.

On the other side, it is interesting to point out that the kinetics of dissolution of the co-precipitates with 20% w/w were more rapid than those recorded in the case of the preliminary studies with samples of the same concentration. The result may be attributed to changes in the conditions of production. While decreasing the pressure and increasing the temperature of the water bath, the evaporation of the solvent was made easier and the crystallization of the active ingredient which remains incompletely crystallized or in a more or less amorphous state, was inhibited and then the active ingredient was more soluble.

B.2-Kinetics of dissolution of the co-precipitates of progesterone/PVP/polysorbate 80

The kinetics of dissolution of progesterone starting from solid dispersions containing 20, 30 and 50% w/w of active ingredient with various proportions without or with L 5 or 10% w/w of polysorbate 80 are illustrated in the table IV, V, VI and VII.

TABLE IV

Time (minutes)	PROGESTERONE-PVP co-precipitates after evaporation		
	20%	30%	50%
0	0	0	0
3	77.33	23.67	5.55
6	88.63	47.39	8.76
9	92.93	53.58	17.06
12	95.31	57.61	18.73
15	96.74	62.85	22.30
18	97.77	65.71	23.73
21	98.38	68.81	27.38
24	99.03	71.81	38.39
27	99.82	74.68	33.01
30	99.98	77.79	33.07
33	99.99	80.89	37.44
36	99.99	83.17	39.13
39	99.99	85.26	41.34
42	99.99	87.48	43.14
45	99.99	88.81	44.82
48	99.99	89.28	46.38
51	99.99	90.39	46.39
54	99.99	92.06	50.36
57	99.99	94.00	51.11
60	99.99	94.92	52.04

TABLE V

Time (minutes)	PROGESTERONE-PVP 20% co-precipitates after maceration with polysorbate 80		
	1%	5%	10%
0	0	0	0
3	87.30	86.54	80.26
6	94.20	94.53	93.49
9	97.15	98.90	97.49
12	99.30	99.66	100
15	99.40	100	100
18	100	100	100
21	100	100	100
24	100	100	100
27	100	100	100
30	100	100	100

TABLE VI

Time (minutes)	PROGESTERONE-PVP 30% co-precipitates after maceration with polysorbate 80		
	1%	5%	10%
0	0	0	0
3	76.39	69.44	78.66
6	88.88	86.80	91.04
9	92.83	96.94	96.01
12	96.74	98.60	98
15	98.23	99.60	99.79
18	99.96	99.70	100
21	100	100	100
24	100	100	100
27	100	100	100
30	100	100	100

TABLE VII

Time (minutes)	PROGESTERONE-PVP co-precipitates after maceration with polysorbate 80		
	20%	30%	50%
0	0	0	0
3	22.38	36.82	44.91
6	37.68	51.80	60.18
9	46.42	61.30	69.78
12	54.13	67.22	74.46
15	58.65	71.98	78.98
18	62.38	76.36	83.38
21	65.13	80.47	89.84
24	68.40	81.46	93.64
27	70.61	83.04	95.35
30	72.38	84.51	96.79
33	74.28	86.71	98.26
36	75.89	87.49	98.49
39	77.14	88.49	100
42	78.65	89.12	100
45	80.13	90.71	100
48	81.57	91.76	100
51	82.38	92.88	100
54	82.98	93.68	100
57	83.89	94.17	100
60	85.15	95.82	100

TABLE VIII

PROGESTERONE-PVP co-precipitates after 6 months storage at 4° C.			
Time (minutes)	20%	30%	50%
0	0	0	0
3	78.87	32.22	18.01
6	86.80	42.77	25
9	90.10	48.65	30.39
12	91	52.30	33.39
15	92.80	56.24	36.76
18	94.80	58.49	38.35
21	96	60.71	37.14
24	97.80	63.17	40.24
27	98.80	65.28	42.89
30	100	66.44	46.89
33	100	70.28	47.80
36	100	71.32	51.11
39	100	73.98	52.14
42	100	75.07	54.30
45	100	76.88	56.21
48	100	78.93	57.63
51	100	80.95	59.94
54	100	81.66	60.86
57	100	83.07	61.54
60	100	85.80	64.20

TABLE IX

PROGESTERONE-PVP co-precipitates after 6 months storage at 20° C.			
Time (minutes)	20%	30%	50%
0	0	0	0
3	82.33	30.87	12.40
6	90.79	42.14	22.69
9	93.21	47.52	31.47
12	93.30	51.57	37.57
15	96.60	55.36	42.85
18	97.80	61.79	47.49
21	98.80	62.30	52.32
24	99.80	64.25	55.70
27	100	67.90	58.48
30	100	70.48	61.78
33	100	71.98	64.68
36	100	73.16	66.81
39	100	76.00	69.87
42	100	76.57	71.58
45	100	80.12	72.88
48	100	81.89	75.63
51	100	81.78	77.21
54	100	85.04	78.88
57	100	85.65	79.99
60	100	85.10	81.55

TABLE X

PROGESTERONE-PVP co-precipitates after 6 months storage at 37° C.			
Time (minutes)	20%	30%	50%
0	0	0	0
3	82.48	42.75	18.02
6	90.39	65.65	32.90
9	96.42	71.80	42.54
12	97.68	74.92	51.67
15	98.96	77.32	58.10
18	99.44	78.09	64.21
21	100	80.01	68.38
24	100	81.77	71.91
27	100	83.09	76.03
30	100	83.94	79.15

TABLE X-continued

PROGESTERONE-PVP co-precipitates after 6 months storage at 37° C.			
Time (minutes)	20%	30%	50%
33	100	84.28	80.79
36	100	85.58	83.89
39	100	86.22	85.51
42	100	87.34	88.55
45	100	88.66	88.70
48	100	88.34	91.94
51	100	89.84	91.38
54	100	90.46	92.36
57	100	91.17	93.56
60	100	91.88	94.68

3-Study of the kinetics of dissolution after storage

A-Kinetics of dissolution of the co-precipitates of Progesterone-PVP

The kinetics of dissolution of progesterone starting from solid dispersions containing 20, 30 and 50% w/w of active ingredient after six months storage at 4° C., 20° C. and 37° C. are shown in tables VIII to X. As previously, it has been noticed that the rate of release of the hormone depends on its content in the co-precipitates. However, a comparison between the kinetics of dissolution after six months of storage, as compared to those measured with the same freshly-produced products, show that the increase in the temperature of storage seems to improve the rate of dissolution of progesterone in the most concentrated co-precipitates. The most significant result has been obtained with the co-precipitate with 50% w/w, stored at 37° C. for which a rate of dissolution of 95% after one hour was obtained as compared to 52% for the same product freshly produced.

B-Kinetics of dissolution of the co-precipitates of progesterone-PVP-polyacrylate 80

The kinetics of dissolution of progesterone starting from a solid dispersion containing various proportions of polyacrylate 80 and after storage for 6 months at 4° C., 20° C. and 37° C. are shown in the tables X, XI and XII. These results indicate that the kinetics of release of the hormone starting from co-precipitates stored for 6 months at 4°, 20° and 37° C. do not present any significant difference and are practically superposable to those recorded on freshly produced products. Temperature does not seem to play a determinant role in the conservation of the samples containing polyacrylate 80 during the first 6 months of storage.

C-Comparative study of the plasma level of progesterone

RJA method after chromatography extraction of progesterone after oral administration to an empty stomach in 8 healthy menopausal female volunteers. (Cross-over study in hospitalized volunteers which had previously fasted the evening before, mocal given after taking performed the fourth hour following the ingestion of the product).

TABLE XI

Dosified compound	Dispersion of the weight	Conc. (g/ml)	Time (h)	ADC (mg.ml ⁻¹ .h)	Ratio of the geometric averages of the ADC vs. Theoretical 200 mg
Ergometrine of the invention 2 x 100 mg	Mean	115.46	0.69	344.71	3.66
	SEM	26.77	0.09	34.38	
	Min-max	7.80-221.58	0.50-1.00	19.62-355.68	
Co-precipitate of the invention 2 x 70 mg	CV	0.68	0.38	0.69	3.96
	Mean	67.25	0.79	73.89	
	SEM	21.26	0.07	12.46	
Co-precipitate of the invention 2 x 35 mg	Min-max	6.39-167.62	0.50-1.00	15.36-232.89	4.36
	CV	0.91	0.36	0.69	
	Mean	10.64	0.69	23.39	
Uterogon 10 2 x 100 mg	SEM	5.24	0.09	3.88	
	Min-max	2.52-47.32	0.50-1.00	1.40-62.07	
	CV	1.40	0.38	0.88	
Uterogon 10 2 x 100 mg	Mean	8.64	1.06	23.51	
	SEM	3.11	0.38	4.91	
	Min-max	0.57-27.14	1-6	7.12-51.90	
	CV	1.19	0.80	0.66	

⊗ Uterogon is a brand name of a preparation based on international Progesterone

II-ESTRADIOL

1. Preparation of solid dispersions of the invention

A-Raw materials

The used raw materials were estradiol as the hemihydrate, art.680025 batch 24056440 from Schering AG (Berlin, Germany), polyvinylpyrrolidone (Kollidon 30 no. 34.0902 from BASF AG 67056 Ludwigshafen Germany), Tween 80 (polyoxyethylene sorbitan mono oleate AB 397), (ICI Chemicals, Niederlassung der deutsche ICI GmbH Goldschmidstr. 100 D 4300 Essen 1) and Absolute ethanol (art. BEC 603.002.00.5) from Distillery Manguel 78700 Gontroville l'Orcher (F).

B-Apparatus

The apparatus to be used for the production of the solid dispersions were an electronic weighing machine A 120 Sartorius from OSI 141 rue de Jarry 75015 Paris and a rotative evaporator RT Büchi, from Roubaix 20 Avenue de l'Europe 78143 Villety (F).

C-Preparation of the solid dispersions by dissolution-evaporation

The physical mixtures containing 10% estradiol w/w had the following composition: 0.5 g of estradiol, 4.25 g of PVP, 0.25 g of Tween 80 i.e. 50 ml of a 5 g/l solution in absolute ethanol and 20 ml of absolute ethanol enough for dissolving both estradiol and PVP. These mixtures were dissolved each in a sufficient amount of absolute ethanol. About 50 ml ethanol were needed for each gram of estradiol, 10 ml of ethanol per gram of PVP. The solid dispersions were obtained by evaporating the solvent under reduced pressure (p=200 millibars) for 15 minutes, and then the pressure was reduced to its minimum (about 40 millibars) for 15 minutes. The temperature of the water bath was 60° C. And the speed of rotation of the flask was 100 rounds/minute. The recovered samples were placed in an evaporator for 47 hours and then were ground and screened. The galetical tests were performed on samples having granulometry lower than 100 micrometers.

2-Study of the kinetics of dissolution

A-Experimental method

The system of measurements used for the galetical control of the solid dispersions was made of two members: an apparatus of dissolution DISSOLUTEST DT 6 from BEHRKA (Estraf 55 rue Dechaume 92400 Courbevoie

(France)) and a peristaltic pump S03 SR WATSON-MARLOW from Prolebo. Each test of dissolution was performed in one liter of degassed distilled water at 37° C. and at a pH near neutral. A sample of 4 mg of estradiol (i.e. 25 mg co-precipitate) was introduced in each of the six reactors at time t=0 and the speed of stirring of the paddles was 100 rounds/min. The dosages by UV (absorption at 278 nm), were performed continuously and in a closed circuit of a multi-channel peristaltic pump, connecting the beakers of the Dissolutest to the dishes of the spectrophotometer. The latter was linked to a recorder and to a printing machine to permit the measurement at steady intervals of every 3 minutes of the variations of the optical density, themselves being proportional to the variations of the concentration of the active ingredient in the dissolution medium.

B-Results

The kinetics of dissolution of estradiol from the solid dispersions at 10% w/w are presented in FIG. 1. From this table, it may be seen that for the co-precipitates with 10% w/w of estradiol, an instantaneous dissolution which allows one to reach a percentage of dissolved compound of at least 65% in 3 minutes and at least 75% in 15 minutes.

TABLE XII

Time (minutes)	Estradiol 10% - PVP 75% Solubility 10 - 25 mg co-precipitate					
	Dish 1	Dish 2	Dish 3	Dish 4	Dish 5	Dish 6
0	0	0	0	0	0	0
3	67.26	67.36	67.36	67.15	67.36	67.56
6	71.57	71.51	71.53	69.15	71.57	71.57
9	71.51	71.51	71.53	69.15	71.57	71.57
12	71.57	71.78	71.78	67.36	71.78	71.78
15	71.57	71.78	71.78	67.36	71.78	71.78
18	71.57	71.78	71.78	67.36	71.78	71.78
21	71.78	71.78	71.78	67.36	71.78	71.78
24	71.78	71.78	71.78	67.36	71.78	71.78
27	71.78	71.78	71.78	66	15.78	71.78
30	80	71.78	80	67.36	80	80
33	84.28	71.78	80	67.36	80	80
36	84.28	71.78	80	67.36	80	80

III-MIXTURES OF PROGESTERONE-ESTRADIOL

I-Production of solid dispersions of the invention

A-Raw materials

The used raw materials were the same as those used in the case of estradiol (chapter IV) to which progesterone was added (USP and EP batch 347 JA) from Upjohn Company Fine Chemical Division, Kalamazoo, Mich. 49001 (USA).

per liter of water. The performance of these two tests may be explained by the fact that estradiol cannot be detected in a sample containing 20 mg of powder per liter of water and it had been necessary to use a sample of 200 mg of powder per liter of water to be able to detect estradiol.

Results: Test 1 (200 mg powder for 1 liter water)

TABLE XIII

Time (min.)	mg/l	Control in estradiol		Control in progesterone	
		Percentage in relation to theoretical content	Percentage in relation to the measured content	Percentage in relation to the theoretical content	Percentage in relation to the measured content
3	<0,3	<15	<25	0,78	1,0
6	<0,3	<15	<25	4,36	6,0
9	0,46	39	88,3	6,33	13,3
12	0,76	39	83,3	6,38	16,6
15	0,82	41	88,3	6,5	18,3
18	0,86	43	71,7	6,4	18,4

Test 2 (20 mg powder per liter of water)

TABLE XIV

Time (min.)	mg/l	Control in estradiol		Control in progesterone	
		Percentage in relation to theoretical value	Percentage in relation to the determined content	Percentage in relation to the theoretical value	Percentage in relation to the determined content
3	ND			0,27	3,4
6	ND			2,99	19,9
9	ND			3,87	30,5
12	ND			4,38	33,0
15	ND			4,48	34,6
18	ND			4,54	39,3

ND: Not detectable

B-Apparatus

The apparatus was also the same than that used in the case of estradiol.

C-Production of solid dispersions by dissolution/evaporation

The performed co-precipitates had the following composition: 2,5 g of progesterone, 0,05 g of estradiol, 2,2 g of PVP and 0,25 g Lx. 50 ml of a solution at 5 g/l of Tween 80 in absolute ethanol, 103 ml of absolute ethanol were needed for the complete dissolution of the various components (50 ml absolute ethanol for 1 g of progesterone, 10 ml for 1 g of estradiol). The solid dispersions were obtained by evaporation of the solvent under vacuum ($P=200$ millibars) for 25 minutes, and then the pressure was decreased to its minimum (about 40 millibars) for 35 minutes. The temperature of the water bath was 60° C. and the speed of rotation of the flask was 100 rounds/minute. The thus-recovered samples were placed in an exsiccator for 48 hours and then were ground and sieved. The galecal tests were performed on samples having a granulometry lower than 100 micrometers. The co-precipitates obtained before staying in the exsiccator were in the form of a crystalline block, pale yellow or white, and small crystalline clusters were also recovered.

2-Study of the kinetics of dissolution

These tests of dissolution were performed in water and the used co-precipitates contained 50% progesterone and 1% estradiol. Two tests were performed: one with 2 mg of powder per liter of water and the other with 20 mg of powder

3-Profiles of dissolution of the solid mixture progesterone-estradiol in water

The curves of dissolution versus time are presented below: FIG. 1: (test of dissolution in water of 200 mg of powder per liter), FIG. 2: (test of dissolution in water of 20 mg of powder per liter), FIG. 3: (test of dissolution in water of 200 mg of powder per liter) and FIG. 4: determination of the percentage of progesterone dissolved in water starting of 20 mg of powder per liter of water.

IV-SOLID DISPERSIONS WITH FENOFIBRATE

I-Production of the solid dispersions of the invention

A-Raw materials

Fenofibrate (batch F 0092x100) from Schweizerhalle France-Destre 17 Bd de Monmorency 75016 Paris, polyvinylpyrrolidone (Kollidon 30 - Nr 56 - 0902) from BASF AG 67056 Ludwigshafen Germany, Tween 80 (polyoxyethylene sorbitan monolaurate) batch AB 397 (ICI Chemicals, Niederlassung der deutsche ICI GmbH, Goldschmidt 100 D-4300 Essen 1) and absolute ethanol from Distillery Hanguet 76700 Gouville l'Orcher (F).

B-Apparatus

The needed material was exactly the same as that which had been used to produce the foregoing co-precipitates.

C-production of the solid dispersions by dissolution/evaporation

Five series of co-precipitates were realized, each including 6 different samples.

TABLE XV

	Series				
	1	2	3	4	5
Fenofibrate	2.5 gr	2 gr	1.5 gr	1 gr	0.5 gr
PVP K30	1.25 gr	2.5 gr	1.25 gr	3.75 gr	4.25 gr
Tween 80	0.25 gr	0.25 gr	0.25 gr	0.25 gr	0.25 gr
Absolute ethanol	100 ml	81 ml	61 ml	41 ml	21 ml

The solid dispersions were produced by evaporating under vacuum (P=205 millibars) for 25 minutes and then the pressure was decreased to its minimum (40 millibars) for 25 minutes. The temperature of the water bath was 60° C. and the speed of rotation of the flask was 100 rounds per minute. The duration of the evaporation was adapted, depending on the amount of absolute ethanol added for dissolving the products and then as a function of the series of the co-precipitates. The Samples with 2.5 g of fenofibrate had a yellowish appearance and formed a pellet more or less viscous, after one hour of evaporation at the minimal pressure.

The more the pressure was decreased (the amount of absolute ethanol added, decreasing from this fact), the more the recovered samples were chunky, in the form of fine powder or granules. The color was white and bright and the co-precipitates appeared as being very dry. The thus-recovered samples were placed in an exsiccator for 48 hours and then were ground and sieved. The galenical tests were performed on samples of grain size lower than 100 micrometers.

2-Study of the kinetics of dissolution

A-Experimental method

This was identical to that used for the study of the kinetics of dissolution for the co-precipitates of estradiol.

B-Results

The maximal solubility of fenofibrate in water had been previously determined which was less than 3 mg/l. The co-precipitates produced above respectively contained 50%, 40%, 30%, 20% and 10% by weight of fenofibrate. When someone wanted to introduce in the reactors an amount of fenofibrate which allowed the total solubilization in 1 liter of water, he would need to weigh respectively 6 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg and 30 mg of co-precipitates. This accuracy in this measurement which was due to minute but unavoidable losses due to handling, cannot be achieved.

Therefore, it had been decided to prepare a calibrating range at 5 mg/l as for progesterone and to determine the kinetics of dissolution while introducing an equivalent amount of co-precipitates. This study permitted to quantify the amount of solubilized fenofibrate and in the course of this test, a recrystallization of fenofibrate had been observed. The results are shown in tables XVI and XVII respectively. the calibrating range and the kinetics of dissolution of fenofibrate in the co-precipitates at 10% w/w (randomly selected series which was representative of a phenomenon common to the other co-precipitates).

TABLE XVI

Time (minutes)	Calibration curve of Fenofibrate at 5 mg/l					
	Dish 1	Dish 2	Dish 3	Dish 4	Dish 5	Dish 6
0	0	0	0	0	0	0
3	65.36	65.36	66.04	66.66	66.31	66.15
6	92.1	92.1	93.78	91.05	92.1	90.52
9	87.89	87.89	91.05	86.31	87.89	83.78
12	83.68	83.68	86.31	82.1	83.15	80.52
15	80.52	80.52	82.15	78.42	80	76.84
18	77.89	77.36	80	75.26	77.36	74.21
21	74.73	74.73	76.84	71.57	73.68	71.05
24	72.1	72.1	73.68	68.94	71.05	68.42
27	70	70	71.57	66.34	68.94	66.31
30	68.42	67.89	69.47	64.72	67.36	64.72

The decrease of these kinetics of dissolution was exclusively due to the sensitivity of this formulation to the light and to the fact that the dosage was performed by UV Spectro-photometry at 278 nm, that resulted in a degradation of the formulation. This degradation was absolutely not due to the method of preparation of the co-precipitates but only to the technique of reading.

TABLE XVII

Time (minutes)	Co-precipitates formulation 10% - PVP 75% Fenofibrate 80 - 78 gr					
	Dish 1	Dish 2	Dish 3	Dish 4	Dish 5	Dish 6
0	0	0	0	0	0	0
3	60.52	34.21	39.47	37.36	33.26	61.05
6	45.36	19.15	41.57	42.63	23.15	31.05
9	36.31	10.52	34.21	36.84	10.52	13.15
12	31.15	9.47	31.57	34.73	9.47	11.57
15	30	8.94	28.94	32.1	9.47	11.57
18	29.04	8.94	30.57	31.05	8.94	10
21	27.89	8.42	27.36	29.47	8.94	10
24	26.84	8.42	27.34	29.47	8.947	10
27	26.84	8.42	25.26	28.52	8.94	10
30	25.78	8.42	26.31	27.89	8.94	9.47
33	25.26	8.42	26.31	26.84	8.42	9.47
36	25.26	8.42	24.73	27.89	8.42	9.47
39	25.26	8.42	23.68	29.47	8.42	9.47
42	25.26	8.42	23.68	27.34	8.42	9.47
45	25.26	8.42	23.68	27.34	8.42	9.47
48	24.73	8.42	23.68	27.36	8.42	9.47
51	24.73	8.42	24.73	26.84	8.42	9.47
54	24.31	8.42	22.63	26.84	8.42	9.47
57	23.68	8.94	23.15	26.84	8.42	9.47
60	23.68	8.94	23.15	27.36	8.42	9.47

Herein also the UV Spectro-photometry was wholly responsible for the decrease of the kinetics of dissolution. V-SOLID DISPERSIONS WITH MEDROXY PROGESTERONE ACETATE

1-Production of the solid dispersions of the invention Five series of co-precipitates were realized each including six samples.

The amount of Medroxy progesterone acetate in each series was 0.5 g and that of polyvinylpyrrolidone ranged from 2 to 5 g. The solid dispersions were prepared according to the method described in example IV.

The solubility of Medroxy progesterone acetate in water is very low. The dosage of the amount of Medroxy progesterone acetate thus dissolved in water was determined by spectrophotometry at 241 nm.

The percentage of dissolved compound was about complete in 30 minutes at room temperature.

Various modification of the process and products of the invention may be made without departing from the spirit or

scope thereof and it is to be understood that the invention is intended to be limited only as defined by the appended claims.

What we claim is:

1. A process for the production of a solid dispersion of 1 to 20% by weight of a surface active agent, 10 to 60% by weight of at least one therapeutic agent selected from the group consisting of progesterone and a mixture of progesterone and estradiol or an ester or ether thereof in a hydrophilic carrier having enhanced solubility in an aqueous media comprising dissolving the therapeutic agent in a volatile organic solvent containing a very hydrophilic polymer and without strong heat or vacuum evaporating the solvent to dryness to form a co-precipitate of therapeutic agent and hydrophilic polymer.
2. The process of claim 1 wherein the co-precipitate is ground and screened to obtain a uniform powder.
3. The process of claim 1 wherein the evaporation to dryness of the organic solution is carried out in a fluidized bed of air.
4. The process of claim 1 wherein the volatile organic solvent is an oxygenated solvent or a chlorinated solvent.
5. The process of claim 1 wherein the volatile organic solvent is an alcohol.
6. The process of claim 1 wherein the volatile organic solvent is methylene chloride.
7. The process of claim 1 wherein the volatile organic solvent is selected from the group consisting of ethanol, isopropanol and tertbutanol.
8. The process of claim 1 wherein the very hydrophilic polymer is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidones, N-methylpyrrolidones, N-methylprolactam and the N-methylpiperidin 2-one.
9. The process of claim 1 wherein the polymer is polyvinyl pyrrolidones having a molecular weight ranging from 10,000 to 90,000.
10. The process of claim 1 wherein the surface-active agent is a non-ionic surface-active agent.
11. The process of claim 1 wherein the non-ionic surface active agent is selected from the group consisting of polyoxyethylene ester of sorbitan and saturated and unsaturated fatty acids having at least 8 carbon atoms, polyoxyethylene ether of fatty alcohols having at least 8 carbon atoms,

polyoxyethylene ether of fatty alcohols having at least 8 carbon atoms and polyoxyethylene ester of stearic acids.

12. The process of claim 1 wherein the surface-active agent is a polysorbate.

13. A solid dispersion with enhanced bioavailability of 1 to 20% by weight of a surface active agent, 10 to 60% by weight of at least one therapeutic agent selected from the group consisting of progesterone and an agent selected from the group consisting of progesterone and a mixture of progesterone and estradiol or an ester or ether thereof in a hydrophilic carrier having enhanced solubility in an aqueous media comprising dissolving the therapeutic agent in a volatile organic solvent containing a very hydrophilic polymer and without strong heat or vacuum evaporating the solvent to dryness to form a co-precipitate of therapeutic agent and hydrophilic polymer.

14. A solid dispersion with enhanced bioavailability of claim 13 wherein the therapeutic agent is a mixture of estradiol or one of its ester or ethers, and progesterone.

15. A pharmaceutical composition containing the solid dispersions obtained by claim 2 wherein the solid dispersion of therapeutic agents are admixed with an inert non-toxic pharmaceutically-acceptable carrier.

16. A pharmaceutical composition of claim 15 wherein the inert carrier is constituted by neutral pellets of starch.

17. A pharmaceutical composition of claim 15 wherein the inert carrier is an aqueous sterile medium.

18. A method for treating disorders connected with a hormonal insufficiency comprising administering to a female patient in need of such a therapy, a safe but effective amount of a therapeutic agent consisting of progesterone or progesterone and estradiol or an ester or ether thereof in the form of a solid dispersion obtained by the process of claim 1.

19. The method of claim 18 wherein the hormonal insufficiency is a luteal insufficiency and the therapeutic agent is progesterone.

20. The method of claim 18 wherein the hormonal insufficiency is an estro-progestative insufficiency and the therapeutic agent is a mixture of estradiol and progesterone.

* * * * *

Acido palmítico - ácido graso

Acido esteárico: ácido graso saturado, Acido octadecanoico $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

Acido hexadecanoico $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

99
~~100~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C MERO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 28-08-2007

Abogado

RAMIRO CASTRO DUQUE

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

ASUNTO

Radicación 03-107426

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Oficio

Folios 8

- L. 8527

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 14 a 28 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 29 a 32 como se radicó inicialmente

1.3. Prioridad: 20-06-2001, US, 60/299625

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Formulación pediátrica de gatifloxacina (folio 1)

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1,3-8: Un co-precipitado cristalino de gatifloxacina y un ácido graso -ácido esteárico, ácido palmítico o mezcla de los mismos- en una relación de peso de 1:1.8 a 1:2.3.

Reivindicación 2: un precipitado cristalino de gatifloxacina y un ácido graso -ácido esteárico, ácido palmítico o mezcla de los mismos- en una relación de peso de 1:2.1.

Reivindicación 9-13: Composición farmacéutica prevista para suspensión en agua y administración oral, que contiene el co-precipitado de reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables -saborizantes solubles en agua y edulcorantes-.

Reivindicación 14-17: Métodos terapéuticos para tratar infecciones en mamíferos.

Reivindicación 18: Proceso para formar un co-precipitado cristalino de gatifloxacina y un ácido graso -ácido esteárico, ácido palmítico o mezcla de los mismos-.

101
100

Reivindicación 19 y 20: Procesos de acuerdo a reivindicación 16 en donde el co-precipitado se forma con sesquihidrato de gatifloxacina y donde el ácido graso es ácido esteárico respectivamente.

Reivindicación 20-23: Co-precipitados cristalinos formado de acuerdo al proceso de reivindicaciones 18-20.

El problema técnico planteado en esta solicitud se relaciona con la necesidad de enmascarar el sabor amargo de la gatifloxacina, de modo que pueda utilizarse en formulaciones orales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un co-precipitado cristalino que permite enmascarar el sabor amargo de la gatifloxacina y que comprende la asociación del principio activo -gatifloxacina- junto con un ácido graso -ácido esteárico, ácido palmítico o sus mezclas- en una relación de 1:1.8 a 1:2.3, y brinda un proceso para la preparación del co-precipitado.

Dicho co-precipitado cristalino puede ser utilizado en formas farmacéuticas orales, como en una suspensión en agua.

El objeto de la invención se clasifica en A61K 31/47 // A61K 31/4709 // A61K 31/496 // C07D 215/00 // C07D 215/56 // de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC)

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título (artículo 28 D. 486)

Esta oficina se permite sugerir el cambio del título de la solicitud, de modo que se oriente al invento del correspondiente co-precipitado formado por la gatifloxacina y el ácido graso, objeto esencial de la invención.

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de claridad e insuficiencia de la información ya que:

- No se hallaron resultados de los estudios que permitan conocer como se llegó a la conclusión de que la relación preferible de peso de gatifloxacina con el ácido graso es de 1:2.1 dentro del rango de 1:1.8 a 1:2.3 en la formación del co-precipitado, para lograr enmascarar el sabor efectivamente.

Si bien en el folio 20 se señala que se realizaron una serie de formulaciones utilizando relaciones de peso entre la gatifloxacina y el ácido graso de 1:0.7, 1:1, 1:1.4 -que presentaron un sabor de amargo a agradable-, 1:2.8 y 1:3 -que presentaron un sabor crecientemente jabonoso-, dichas afirmaciones no permiten sustentar plenamente la conclusión obtenida.

- No se encontraron los resultados de los estudios técnicos de XRD y NMR que permitan conocer cuáles fueron las propiedades inesperadas de los co-precipitados y sus diferencias estructurales que permitan evidenciar su comportamiento superior; como tampoco permite conocer con relación a qué clase de precipitados se efectúa la comparación.

Ya que en el folio 20, se asegura que los co-precipitados en cuestión poseen inesperadas propiedades superiores que pueden explicarse por el hecho de que estudios con XRD y NMR han mostrado que el co-precipitado formado, en la relación de peso de gatifloxacina y ácido graso de 1:2.1, tiene una estructura diferente de co-precipitados formados a partir de ellos en relaciones de peso de 1:1.4 y 1:2.8.

- No se encontraron resultados de los estudios que permitan conocer las características de solubilidad del co-precipitado en relación con el tiempo y el medio de disolución, aunque se señala en el folio 20 que la explicación de las propiedades superiores inesperadas se puede deducir de la observación de que al aumentar la relación de 1:0.7 a 1:2.1 la solubilidad del co-precipitado disminuye significativamente.
- No se encontraron resultados de los estudios que permitan conocer las características de estabilidad de las suspensiones acuosas que contienen el co-precipitado cristalino de la invención y que demuestren que las características de sabor fueron satisfactorias.

Pues en el folio 21 únicamente se afirma que una ventaja significativa e inesperada de los co-precipitados cristalinos de la presente invención es que suspensiones acuosas formadas a partir de éstos no experimentan disolución en ningún grado material durante un ciclo completo de posología que comúnmente son 14 días, siendo almacenados bajo condiciones normales.

Y en el folio 28 se afirma que los resultados mostraron que las características de sabor de las suspensiones permanecieron inmodificadas y satisfactorias, indicando que las suspensiones eran estables durante el periodo de almacenamiento.

- No se encontraron resultados de los estudios de disolución *in vitro* de la suspensión y de su biodisponibilidad que indique el grado de liberación y biodisponibilidad respectivamente.

Puesto que en el folio 22 sólo se nombra que los estudios de disolución de una suspensión de 40 mg/mL, indicaron un 100% de liberación del activo en 10 minutos y que estudios comparativos de biodisponibilidad mostraron el 99% de biodisponibilidad relativos a una tableta de 400 mg.

En conclusión, la descripción no cumple con el requisito de claridad o sustentación suficiente de acuerdo con el art. 28 de la Decisión 486, que exige la exposición de las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.

3.3. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Durante la evaluación de claridad y conclusión de las reivindicaciones esta oficina encontró que:

La reivindicación 1 presenta términos que no son concisos, como: "mezclas de los mismos" que hace alusión a una multiplicidad de alternativas. Es necesario especificar la proporción exacta de los elementos que componen la mezcla.

La reivindicación 2 hace referencia a un "precipitado cristalino", lo que da lugar a dudas con el término "co-precipitado cristalino", al cual se hace alusión en las

demás reivindicaciones, por lo cual se hace necesario que el interesado aclare si se trata del mismo producto farmacéutico o corresponde a otro tipo.

La reivindicación 7 presenta traducción incorrecta en el término "in una relación" y otra afirmación que falta a la claridad como es el caso de "de desde alrededor de".

La reivindicación 8 presenta términos imprecisos como: "en partes aproximadamente iguales", que no permiten una interpretación inequívoca de las proporciones de cada elemento participante en la misma.

Las reivindicaciones 9 y 10 presentan términos no claros ni concisos como "excipientes farmacéuticamente aceptables", "por lo menos un número seleccionado".

La reivindicación 13 presenta términos no claros ni concisos como, "de desde alrededor".

La reivindicación 18 presenta términos no claros ni concisos "de desde alrededor de", "solvente apropiado", "durante desde", "a alrededor de".

La reivindicación 19 reivindica un proceso para la obtención de un co-precipitado con el sesquihidrato de gatifloxacina. Sin embargo, en las anteriores reivindicaciones se nombraba solo la gatifloxacina, la cual no se encuentra sustentada dentro de los ejemplos que ilustran la invención; ya que en el folio 26 ejemplo 1 se afirma que para la formación del co-precipitado se utilizó únicamente el sesquihidrato de gatifloxacina. Por tal motivo se requiere al solicitante para que defina con claridad el objeto real de la invención correspondiente a la formación del co-precipitado y precise sobre los diferentes co-precipitados obtenidos cuando se incorpora la molécula hidratada y la anhidra.

En las reivindicaciones 21, 22 y 23: se encuentra que se define un producto en términos de su proceso de fabricación. Dichas reivindicaciones son inadmisibles ya que el producto en sí mismo puede definirse por las características y proporciones que lo conforman. Se recomienda formular una reivindicación dependiente de la reivindicación 1 que establezca la obtención del co-precipitado con la forma hidratada del principio activo, si es que éste se forma con la forma hidratada.

Además, tal como se hallan formuladas las reivindicaciones, éstas no se encuentran plenamente sustentadas en la descripción, teniendo en cuenta que no se hallaron resultados de los estudios que permitan soportar las ventajas de las reivindicaciones solicitadas, tal como se indicó en el punto 3.2 de la descripción.

Por lo anterior, las reivindicaciones presentan inconsistencia y ambigüedad y no cumplen con los requisitos de definir plenamente la materia que se desea proteger, de tener claridad y concisión y de estar enteramente sustentadas por la descripción de acuerdo con las exigencias de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

En consecuencia, esta Oficina solicita al interesado que aclare y precise en cuanto a los puntos anteriormente denotados de forma que cumpla con lo exigido por la legislación andina.

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

De acuerdo con el anterior artículo, numeral d) que exceptúa de patentabilidad los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como

104
103

los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales, las reivindicaciones 14 a la 17 -folios 30 y 31-, que se refieren a un método para tratar infecciones en un mamífero no son patentables y se recomienda que se eliminen del alcance de la invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 20-03-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta y se encontraron los siguientes:

Nº	Documento	Título	Fecha d Publicación
D1	ES2195573 (WO9958129)* ¹	Preparado Farmacéutico sólido con estructura multifase para administración oral de gatifloxacina o sus sales o hidratos farmacéuticamente utilizables y procedimiento para su preparación.	26-02-2001 (18-11-1998)
D2	EP0655183	Manufacture of taste-masked preparations of antibacterial quinolone derivatives.	29-07-1998
D3	US5776495 (EP0761208)* ²	Process for the production of dry pharmaceutical forms and the thus obtained pharmaceutical compositions.	07-07-1998 (12-03-1998)

*¹ y *² Documentos equivalentes a la publicación internacional y a la solicitud norteamericana respectivamente.

Anterioridad D1 en los folios 70 a 75, anterioridades D2 en los folios 77 a 85 y D3 en los folios 87 a 99

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D488)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D488)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Un co-precipitado cristalino de gatifloxacina y un ácido graso -ácido esteárico, ácido palmítico o mezcla de los mismos- en una relación de peso de 1:1.8 a 1:2.3. Co-precipitado que es obtenido mediante un proceso de disolución en un solvente de ambos componentes por medio de calentamiento, posterior enfriamiento, recuperación y secado del co-precipitado. Además, se reclama protección para formulaciones farmacéuticas orales para suspender en agua, que comprenden el co-precipitado cristalino junto con excipientes farmacéuticamente aceptables

Entre los documentos más cercanos del estado de la técnica está el documento D1 que enseña la combinación de gatifloxacina y un ácido graso como el ácido esteárico para la obtención de formulaciones orales, en las que el ácido esteárico ejerce la función de lubricante en la mezcla de polvos para la fabricación de granulados.

El documento D2 divulga la formación de co-precipitados de derivados de quinolona con ácidos grasos en una relación de 1:0.3 a 1:4, particularmente 1:1 a 1:2, mediante un proceso en seco de fusión conjunta de sus componentes por calentamiento, enfriamiento y solidificación.

El documento D3 también divulga la formación de co-precipitados de diversos fármacos con diferentes agentes. Entre los fármacos señala algunas sustancias antibacteriales dentro de las que nombra un análogo de quinolona. Como agentes anota que se pueden usar ácidos grasos saturados e insaturados de al menos 8 átomos de carbono.

Adicionalmente el documento D3 comenta que es ampliamente conocida la formación de co-precipitados mediante procesos en seco -sin solvente- de fusión/solidificación y mediante procesos con solventes orgánicos -entre ellos etanol- basado en las operaciones de disolución/evaporación y recuperación del co-precipitado.

Asimismo, en la memoria descriptiva del documento D2 se señala que es conocido el uso de solventes orgánicos para la etapa inicial de disolución, pero que no son recomendables por ser perjudiciales para la salud y el ambiente, además del costo que implican. Por lo que es preferible formar el co-precipitado en seco, fundiendo y solidificando.

Por lo tanto, en la información contenida en las anterioridades D2 y D3 se sugiere de forma clara a una persona medianamente versada en la materia la forma de obtener un co-precipitado de un fármaco y un ácido graso para enmascarar su sabor, incluso sus relaciones de peso preferibles; ya sea por un método sin solvente fusión/solidificación o por uno con solvente disolución/evaporación.

Por ende, un investigador que basa sus ensayos de reformulación en las características fisicoquímicas de las moléculas podría derivar del estado de la técnica el diseño de un sistema (co-precipitado) para formularse en composiciones farmacéuticas de gatifloxacina -análogo estructural de la quinolonas-, teniendo en cuenta que su comportamiento y características son similares.

Al tener en cuenta la información señala en los documentos D1 y la relacionada en D2, se podría llegar a obtener una formulación farmacéutica para administración oral que permita el enmascaramiento del sabor de la gatifloxacina mediante el empleo de un co-precipitado de ésta con un ácido graso.

Es importante señalar que el documento D2 por si solo afecta la patentabilidad de la materia reclamada, siendo más manifiesto al relacionarlo por un lado con el documento D1 para efectos de la valoración de requisitos de patentabilidad de la composición farmacéutica y con el documento D3 para efectos de la evaluación de patentabilidad del co-precipitado de gatifloxacina y de su proceso de obtención. Incluso este último documento -D3- da pautas para obtener un co-precipitado de un agente antibacterial dentro de los que puede clasificarse la gatifloxacina.

De esta manera, en la solicitud no parece haber ningún efecto técnico inesperado o una ventaja plenamente sustentada en la descripción, cuando se hace referencia al co-precipitado y a su proceso de obtención en comparación con el estado de la técnica más cercano.

Además, aunque en la descripción se menciona la ventaja de poder obtener suspensiones estables, con el co-precipitado de gatifloxacina, que no experimentan disolución por encima del programa terapéutico -típicamente 14 días- no se muestran los resultados comparativos de dichos estudios que permitan su verificación.

105

Así, el problema técnico planteado en esta solicitud: solucionar la necesidad de enmascarar el sabor amargo de la gatifloxacina, de modo que pueda utilizarse efectivamente en formulaciones orales ya se había solucionado previamente mediante procesos que estaban en el estado de la técnica más cercano, como se divulga en el documento D2 y D3, que son aplicables a diversas sustancias con la característica de mal sabor.

Por esta razón, se considera que el co-precipitado de gatifloxacina con un ácido graso, y su proceso de obtención tal como se nombra en las reivindicaciones independientes -1 y 18- se deriva del estado de la técnica y son evidentes para una persona medianamente versada en la materia y por ende carecen de nivel inventivo.

Por otra parte, la composición farmacéutica prevista para suspensión en agua y administración oral -reivindicación 9- no tiene nivel inventivo debido a que el co-precipitado que la caracteriza tampoco lo tiene, ya que resultaría obvio para un técnico versado en la materia su diseño al combinar el co-precipitado así obtenido con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Tabla de comparación de documentos

Reivindicaciones de la solicitud	D1: ES2185573 (WO9558129) ¹	D2: EP855183	D3: US5776495 (EP0761208) ²
Un co-precipitado cristalino de gatifloxacina y un ácido graso (ácido esteárico, ácido palmítico o mezcla de los mismos) en una relación de peso de 1:1.8 a 1:2.3, particularmente 1:2.1.	Divulga un preparado farmacéutico sólido de estructura multifase para administración oral de gatifloxacina o sus sales o hidratos farmacéuticamente utilizables.	Divulga la formación de co-precipitados de derivados de quinolonas y un ácido graso en una relación de peso de 1:0.3 a 1:4, particularmente 1:1 a 1:2.	Divulga la preparación de co-precipitados de fármacos y un agente no iónico, como los ácidos grasos saturados e insaturados de al menos 3 átomos de carbono.
Uso de las mezclas de ácidos grasos, esteárico y palmítico en relación de 1:5 a 5:1, y mezcla de estos en partes aproximadamente iguales.	El preparado farmacéutico se caracteriza porque contiene dentro de los lubricantes ácido esteárico	Se utiliza ácido esteárico comercialmente disponible (mezcla de ácido esteárico y palmítico en cantidades aproximadamente iguales).	Nombra dentro de los fármacos susceptibles de formar co-precipitados a algunos agentes antibacteriales, entre ellos una quinolona.
Co-precipitado cristalino obtenido mediante un proceso que implica: • Disolución del fármaco y el ácido graso en un solvente. • Calentamiento • Enfriamiento • Recuperación y secado del co-precipitado		Divulga la obtención de co-precipitados mediante un proceso que implica: • Fusión del fármaco y el ácido graso por • Calentamiento • Enfriamiento hasta solidificación • Recuperación del co-precipitado Comenta que es conocido el uso de solventes orgánicos para la etapa de disolución en la formación de co-precipitado, pero que no son recomendables por ser perjudiciales para la salud y el ambiente, además del costo que implican.	Divulga la obtención de co-precipitados mediante: 1. Proceso con solventes disolución/recuperación del co-precipitado. • Disolución del fármaco y un agente en un solvente orgánico volátil, entre ellos el etanol. • Calentamiento y evaporación del solvente hasta sequedad para formar el co-precipitado. 2. Proceso en seco (sin solvente) fusión/solidificación • Fusión del fármaco y el ácido graso por • Calentamiento • Enfriamiento hasta solidificación • Recuperación del co-precipitado.

106
107

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	ES2195573 (WO9958129) ^{*1}	1-13	Nivel inventivo
D2	EP0855183	1-8 y 18-23	Nivel inventivo
D3	US5776495 (EP0761208) ^{*2}	1-8 y 18-23	Nivel inventivo

^{*1} y ^{*2} Documentos equivalentes a la publicación internacional y a la solicitud norteamericana respectivamente.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

Clara Cecilia Castellanos de Jaimes
CLARA CECILIA CASTELLANOS DE JAIMES
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
13 JUL 2001

CONCEPTO TECNICO No. 949 Vo. Bo. 202044 <i>Clz.</i>	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
--	--